

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1926-1927.

N° 5.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Ferrocyanhydrates d'alcaloïdes

et de leurs applications analytiques.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Avril 1927.

PAR

Michel GADREAU

PHARMACIEN,

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

JURY

MM. BOUGAULT, Président,
GRIMBERT, Professeur,
HÉRISSEY, Agrégé

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1927

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTE DE PHARMACIE

Année 1926-1927.

N° 5.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Ferrocyanhydrates d'alcaloïdes

et de leurs applications analytiques.

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(Pharmacie)

Présentée et soutenue le Avril 1927.

PAR

Michel GADREAU

PHARMACIEN,

INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

JURY

} MM. BOUGAULT. Président,
GRIMBERT, Professeur,
HÉRISSEY, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

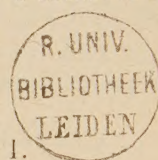
IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

—
1927

PERSONNEL DE LA FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. *,  I.
 PERROT, Assesseur, O. *,  I.
 G. DURSANT, Secrétaire, *,  I.



PROFESSEURS

MM. GUIGNARD, Membre de l'Institut, C. *,  I.	Botanique générale.
H. GAUTIER, O. *,  I.	Chimie minérale.
RADAIS, O. *,  I.	Cryptogamie et Microbiologie.
BÉHAL, Membre de l'Institut, C. *,  I.	Chimie organique.
PERROT, O. *,  I.	Histoire naturelle des Médicaments.
COUTIÈRE, *,  I.	Zoologie.
BERTHELOT, Membre de l'Institut  I.	Physique.
GRIMBERT, *,  I.	Chimie biologique.
LEBEAU, O. *,  I.	Pharmacie chimique.
DELÉPINE, O. *,  I.	Hydrologie et Hygiène.
GUERBET, *,  I.	Toxicologie.
BOUGAULT, *,  I.	Chimie analytique.
GORIS, *,  I.	Pharmacie galénique.

Doyens honoraires : MM. GUIGNARD, C. *,  I. et H. GAUTIER, O. *,  I.
 Professeurs honoraires : MM. MOUREU, G. O. *,  I. et VILLIERS *,  I.

CHARGÉS DE COURS

MM. TASSILLY, *,  I.	Minéralogie.
Marc HONNORAT, *,  I.	Législation et Déontologie pharmaceutiques.
LUTZ, *,  I.	Cryptogamie.
GUÉRIN, *,  I.	Botanique.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SOMMELET, *,  I.	MM. GUÉRIN, *,  I.	MM. HÉRISSEY, *,  I.
DAMIENS, *,  I.	LUTZ, *,  I.	PICON,  I.
DELABY,  I.	LAUNOY, *	FABRE  I.
TASSILLY, *,  I.		MASCLÉ  I.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, *,  I.	Chimie générale.
COUSIN, *,  I.	Chimie analytique.
SOUÈGES,  I.	Micrographie.
LEROUX,  I.	Physique.
DEVAL,  I.	Microbiologie.

Bibliothécaire en Chef : M. BEAULIEUX,  I.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE.

... MEIS ET AMICIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOUGAULT,

PHARMACIEN DE L'HOPITAL DE LA CHARITÉ,

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. HÉRISSEY.

PHARMACIEN DE L'HOPITAL SAINT-ANTOINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

Respectueux dévouement.

INTRODUCTION.

Le ferrocyanure de potassium, souvent employé en analyse pondérale dans le dosage de certains métaux [Zn, Co, Cu, Mg, Cd, etc.] (1), est également utilisé en solution acide comme réactif général des bases aminées tertiaires, tant de la série cyclique que de la série grasse.

L'action de l'acide ferrocyanhydrique sur les bases organiques intéresse depuis longtemps les chimistes et si la littérature, à ce sujet, est abondante, la question n'en reste pas moins très éparse et incomplètement résolue.

L'un des premiers travaux relatifs à ce problème nous semble être celui de DOLLFUS (2), qui, en 1846, prépara des combinaisons entre les acides ferro et ferricyanhydriques et certains alcaloïdes des Quinquinas.

Plus tard, nous voyons BARTH (3) signaler un ferrocyanure de tétraméthylammonium, mais c'est surtout à E. FISCHER (4) qu'est due la première étude assez complète

(1) D^r G. LUFT. — Verwendung des Kalium Ferrocyanides in der Gewichtsanalyse ; *Chem. Zeit.*, **49**, 513, 1925.

(2) DOLLFUS. — Untersuchungen ueber die Verbindungen einiger organischen Basen mit Schwefelcyan, Ferrocyan und Ferricyanwasserstoffsäure ; *Liebig's Ann.*, **65**, 212, 1848.

(3) BARTH. — Ueber Tetramethylammoniumeisencyanure ; *Ber.*, **8**, 1484, 1875.

(4) E. FISCHER. — Ueber einigen Verbindungen der Aminbasen mit Ferrocyanwasserstoffsäure ; *Liebig's Ann.*, **190**, 184, 1878.

dans cette direction, et c'est en modifiant plus ou moins sa façon d'opérer que tous les auteurs, après lui, ont préparé un grand nombre de ferrocyanures organiques. FISCHER prépara les ferrocyanures de plusieurs bases aminées tertiaires des deux séries, grasse et aromatique. Il prétend que ces sels, par leur insolubilité, pourraient servir à la séparation de certaines bases entre elles, et nous verrons, plus tard, que cette idée a été quelquefois trop généralisée. Nous trouvons, dans le travail de cet auteur, peu de détails de préparation ou des conditions dans lesquelles il opère.

Plus détaillé dans son travail, EISENBERG (1) nous indique, après la relation des recherches de FISCHER, comment il obtient le ferrocyanure de diméthylaniline ; il en donne les caractères et la formule, de même que pour un certain nombre d'autres bases aminées.

Il fait tomber goutte à goutte une solution titrée de ferrocyanure de potassium dans une solution équimoléculaire acide de base tertiaire. Il obtient un précipité, qui, recueilli, est lavé à l'eau puis à l'alcool, et enfin séché. La formule qu'il en donne est, par exemple, pour la diméthylaniline :



Dans la suite, différents auteurs ont préparé les ferrocyanures acides de nitrosodiméthylaniline, de pyridine, etc. (2).

(1) J. C. EISENBERG. — Die Ferrocyanwasserstoffsäure in ihren Verbindungen mit Anilinen ; *Liebig's Ann.*, 205, 265, 1880.

(2) C. WURSTER et L. ROSER. — Ueber die ferrocyanwasserstoffsäure-

Les pharmaciologistes ont alors été tentés d'utiliser cette réaction sur des bases aminées tertiaires d'origine végétale. C'est ainsi que nous voyons naître de nombreux ferrocyanhydrates d'alcaloïdes, ceux de strychnine et de brucine (1), puis ceux des principes actifs de l'opium (2), et enfin, en 1890, BECKURTS décrit un grand nombre de combinaisons entre l'acide ferrocyanhydrique et des alcaloïdes usuels (3).

Il indique très rapidement sa façon d'opérer, et la méthode suivie pour déterminer la formule du produit obtenu.

Cette méthode consiste à décomposer une quantité connue de ferrocyanhydrate à l'aide d'une solution alcaline libérant l'alcaloïde ; celui-ci passe en solution dans du chloroforme par trois épuisements successifs. On titre alors le ferrocyanure resté dans la solution aqueuse par la méthode au permanganate de potassium. Quant à l'alcaloïde, il peut être pesé après évaporation du chloroforme, ou titré acidimétriquement. Cette façon d'opérer sera d'ailleurs décrite avec tous ses détails au cours de notre travail.

Ainsi ont été passés en revue les alcaloïdes des

ren Salze einiger tertiären Basen und deren Substitutionen-Producte ; *Ber.*, **12**, 1822, 1879.

FISCHER et KARL RASKE. — *Ber.*, **43**, 1752, 1910.

MOTYLEWSKI. — *Ber.*, **41**, 801, 1908.

MOHLER. — *Ber.*, **21**, 1011, 1888.

HIORDAHL. — *Jahresb. der Chem.*, **41**, 1, 512, 1886.

(1) HOLTZ et BECKURTS. — Zur Kenntniss der Ferro und Ferricyanate des Strychnins und Brucins ; *Pharm. Zentr.*, **27**, 107, 1887.

(2) PLUGGE. — Verhalten der Salze der Opiumalkaloïde gegenüber Ferro und Ferricyankalium ; *Arch. der Pharm.*, **27**, 107, 1887.

M. GRESHOFF. — Ueber Alkaloidverbindungen mit Ferrocyanwasserstoff ; *Chem. Zentr.*, **14**, 385, 1903.

(3) BECKURTS. — Ueber einige Verbindungen der Alkaloiden mit Ferrocyanwasserstoffsäure ; *Arch. der Pharm.*, **228**, 347, 1890.

Quinquinas, de l'Opium, des Strychnées, de la Ciguë, de la Coca, etc.

Après avoir préparé un grand nombre de ferrocyanhydrates de bases aminées, on était évidemment conduit à se demander si la formation de ces sels ne pouvait pas être utilisée, soit pour la recherche, soit pour l'identification des bases organiques, idée qu'avait déjà exprimée FISCHER (*loc. cit.*), sans toutefois la mettre en pratique.

C'est ainsi que l'acide ferrocyanhydrique est aujourd'hui considéré comme un réactif général des amines tertiaires. Dans son ouvrage, MEYER (1) dit :

« Cette façon de réagir (la précipitation) appartient exclusivement aux amines tertiaires ». Les amines primaires et secondaires des séries grasse et cyclique donnent des composés très solubles.

Nous verrons, par la suite, la valeur qu'il faut attribuer à cette affirmation au point de vue des alcaloïdes, et nous montrerons qu'un certain nombre des bases que nous avons étudiées ne présentent pas cette propriété d'une façon suffisante pour lui donner une valeur pratique.

Pour terminer ces brèves généralités, notons que l'acide ferrocyanhydrique a servi à la détermination microscopique de quelques alcaloïdes, dont les sels cristallisés présentaient, par leurs formes, des caractères spécifiques. Citons, en autres, IRVING COLE (2), qui a indiqué un procédé sensible de détermination d'alcaloïdes sur de très faibles quantités

(1) MEYER. — Analyse et détermination des composés organiques, 2, 1001-1002, 1924.

(2) IRVING COLE. — Potassium ferrocyanid in the microscopic qualitative chemical analysis of the common alkaloids ; *Philippine Journ. of Science*, 23, 1, 91, juillet 1923.

de matière ; cette méthode n'ayant évidemment de valeur, qu'appliquée à des alcaloïdes parfaitement purs. Quelques auteurs (1) avaient déjà utilisé le microscope pour la recherche, à l'aide de certains réactifs, de la strychnine et de la brucine. HORTDAHL (*loc. cit.*) étudia les ferrocyanures acides de méthylamine et de pyridine au point de vue microcristallographique.

L'acide ferrocyanhydrique est donc considéré aujourd'hui comme un des réactifs des bases aminées tertiaires, en général, et des alcaloïdes en particulier.

D'ailleurs J. LEFEBVRE (2), qui fit une étude historique et critique très complète des réactifs d'alcaloïdes, consacra une partie de son travail à l'étude de l'action du ferrocyanure de potassium, en solution acide, sur ces derniers.

Monsieur le Professeur BOUGAULT nous a conseillé de mettre au point les différentes données dispersées de cette question, en cherchant plus particulièrement le parti qui pourrait être tiré, au point de vue de la chimie analytique, de la réaction de l'acide ferrocyanhydrique sur les bases organiques. Nous avons étudié la réaction sur des alcaloïdes présentant un intérêt pharmaceutique, en complétant dans la mesure du possible les travaux précédents relatifs au même sujet. De plus, nous nous sommes appliqué à chercher, d'après cette méthode qualitative, une application au dosage pondéral et à la séparation de la strychnine et de la brucine, nous efforçant d'apporter une faible contribution à un problème qui, nous le verrons, possède déjà des solutions nombreuses, mais quelquefois assez imparfaites.

(1) WASICKY. — Strychnine and Brucine microchemical detection ; *Brit. Pharm., conf.*, 22, 1914. *Chem. Zentralb.*, 1, 1464, 1914.

(2) J. LEFEBVRE. — Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Paris, 1912.

Pour l'exposé de notre travail, nous avons adopté le plan suivant :

I.— Etude d'un procédé de dosage *pondéral*, basé sur l'insolubilité des ferrocyanhydrates des alcaloïdes de la noix vomique. Dosage de la strychnine, de la brucine, ensemble ou séparément. Nous étudierons également dans ce chapitre un moyen de purification de la brucine du commerce parfois souillée de strychnine.

II.— Etude de la séparation de ces deux alcaloïdes.

A. — Historique de la question.

B.— Recherche d'un procédé de séparation à l'aide de l'acide ferrocyanhydrique.

III.— Action de l'acide ferrocyanhydrique sur quelques autres alcaloïdes, non encore étudiés à ce point de vue.

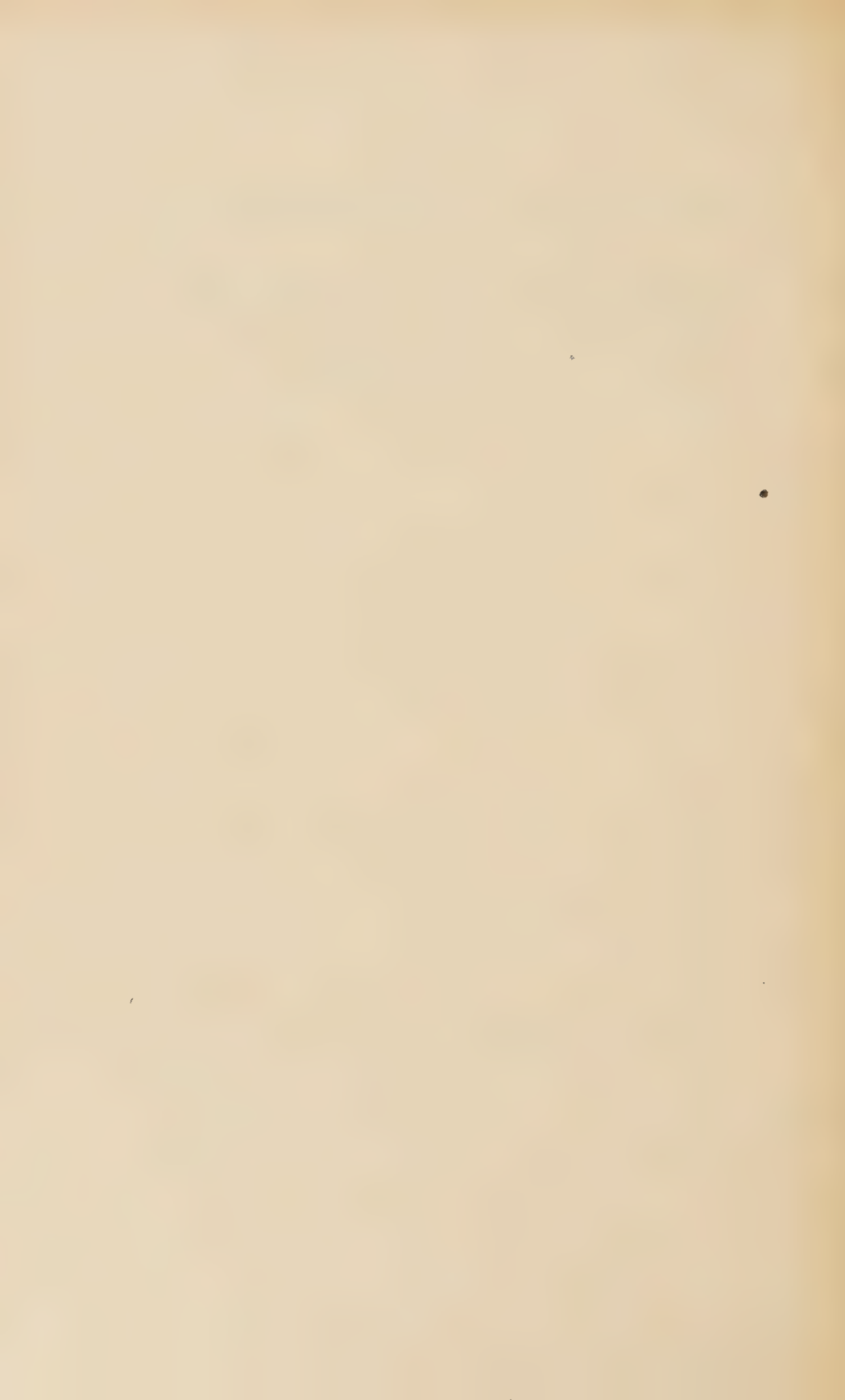
IV.— Conclusions.

Avant d'aborder l'exposé de cette thèse, nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur BOUGAULT nos sentiments de vive gratitude, pour l'accueil si bienveillant que nous avons trouvé dans son laboratoire et les conseils éclairés, dont il a, chaque jour, guidé nos pas au cours de ce travail.

Nous adressons à Monsieur le Professeur agrégé HÉRISSEY l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance, pour l'indulgent intérêt, les heureuses suggestions et les nombreux conseils qu'il nous a constamment prodigués,

Nous remercions Monsieur le Professeur GRIMBERT d'avoir bien voulu faire partie du jury de cette thèse.

Nous prions Monsieur CATTELAÏN, préparateur du laboratoire, dont les parfaites connaissances de chimie analytique nous ont été souvent d'un grand secours, de bien vouloir trouver ici nos plus sincères remerciements.



CHAPITRE PREMIER.

Action de l'acide ferrocyanhydrique sur les alcaloïdes de la Noix Vomique.

A. — Dosage gravimétrique de la strychnine sous forme de ferrocyanhydrate.

La strychnine est une base monoacide tertiaire répondant à la formule brute : $C^{21}H^{22}O^2N^2 = 334$.

Son histoire est trop classique pour nous arrêter longuement.

Le ferrocyanhydrate de strychnine a été préparé pour la première fois par BRANDIS, en 1848 (1) et complètement étudié par HOLTZ et BECKURTS en 1887 (2). Il existe des procédés de dosage basés sur la faible solubilité de ce sel, et nous aurons plus tard l'occasion de parler des procédés volumétriques qui ont été décrits.

De toutes les méthodes utilisant l'acide ferrocyanhydrique pour le dosage de cet alcaloïde, nous n'en avons rencontré aucune opérant gravimétriquement.

(1) D. BRANDIS.— Ueber die Eisencyanure des Strychnins und Brucins. *Ann. der Ch. und Pharm.*, 66, 257, 1848.

(2) HOLTZ et BECKURTS. — Zur Kenntniss der Ferro und Ferricyanat des Strychnins und Brucins ; *Pharm. Zentr.* ; 27, 107, 1887.

Citons cependant la Pharmacopée britannique de 1898 (1) qui utilise cet acide pour déterminer le titre en principes actifs de l'extrait fluide de noix vomique. Voici dans ses grandes lignes le principe de la méthode :

Après addition de carbonate de sodium, pour déplacer l'alcaloïde de ses combinaisons, la liqueur est épuisée en trois fois successives avec du chloroforme. On fait repasser l'alcaloïde en liqueur sulfurique, dans laquelle on ajoute une solution de ferrocyanure de potassium. On agite puis laisse reposer 6 heures. Le précipité obtenu est versé sur un filtre, lavé à l'acide sulfurique dilué, puis entraîné dans une ampoule à décantation, où l'alcaloïde, après déplacement par l'ammoniaque, passe en solution chloroformique, qui après évaporation donne l'alcaloïde que l'on pèse.

Nous aurons bientôt l'occasion de faire quelques critiques de ce procédé, qui n'existe d'ailleurs plus dans la nouvelle édition de la Pharmacopée.

Nous allons exposer une méthode permettant de doser gravimétriquement la strychnine, sous forme de ferrocyanhydrate, puis nous ferons de même pour la brucine et le mélange de ces deux alcaloïdes. Si la Pharmacopée britannique utilisait l'acide ferrocyanhydrique comme moyen de purification transitoire au cours de son dosage, la technique que nous allons indiquer permet, par le même principe, de déterminer le titre d'une solution très diluée d'alcaloïde par simple pesée du ferrocyanhydrate obtenu.

Toutes nos opérations sont exécutées à l'aide d'une strychnine cristallisée qui, après pulvérisation et dessiccation à l'étuve, puis refroidissement sous le vide sulfurique, possède un point de fusion de 265° , et un pouvoir rotatoire spécifique de $- 31^{\circ},5$. Cette dernière constante est prise

(1) *Brit. Pharmac.* 119, 1898.

sur une solution à 1 gr. d'alcaloïde pour 100 cm³, la strychnine étant dissoute grâce à une quantité d'acide chlorhydrique suffisante pour obtenir une légère acidité.

Nous préparons une solution centi-normale de strychnine à l'aide d'une solution acide contenant 12 cm³ d'acide chlorhydrique normal pour 1000 cm³ de solution, qui contient par conséquent : 0 gr.,3340 de base pour 100 cm³ ; elle est donc ainsi légèrement acide.

D'autre part, nous employons une solution normale de ferrocyanure de potassium (9 gr.,207 pour 100 cm³), titrée par la méthode au permanganate de potassium (1).

La solution d'acide chlorhydrique employée au cours des dosages est également normale.

Nous avons alors cherché à déterminer les meilleures conditions à remplir pour que la précipitation soit complète, et la plus rapide possible. D'accord avec BLANCHET (2), nous avons trouvé qu'elle nécessitait la présence d'un excès d'acide.

Nous avons opéré avec les solutions dont nous avons décrit la préparation ; nous avons mesuré dans un vase à précipiter :

Solution centi-normale de strychnine.....	40 cm ³
Solution normale d'acide chlorhydrique.....	5 cm ³
Solution normale de ferrocyanure de potassium..	3 cm ³

Nous avons mesuré 40 cm³ de solution de strychnine pour nous placer dans les meilleures conditions possibles pour la pesée du ferrocyanhydrate.

D'après les titres et les quantités des solutions en présence, nous constatons que le milieu est très acide.

(1) TREADWELL et M. BOLL. — *Analyse quantitative*, p. 582, 1920.

(2) Alexis BLANCHET. — Séparation quantitative de la strychnine et de la brucine ; *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1903,

Dans ces conditions, la précipitation est instantanée et commence dès la présence du ferrocyanure ; elle est complète au bout de 15 à 20 minutes si on agite fréquemment, et de 30 minutes si on agite un peu au début de l'expérience, seulement pour mélanger les solutions. L'opération se fait à la température du laboratoire. Après une demi-heure, le précipité est recueilli sur un creuset de Gooch, de très petit modèle, préalablement préparé de la façon suivante et taré.

L'amiante, dont on a coutume de garnir le fond du creuset, est remplacée par deux rondelles de papier filtre sans cendre, la première étant placée au fond du creuset, la seconde au-dessus du petit disque de porcelaine perforée. Ces rondelles sont convenablement appliquées à l'aide de quelques gouttes d'eau, et d'une légère succion par le vide. Il est nécessaire d'employer du papier filtre sans cendre : le papier ordinaire contenant des traces de fer, bleuit rapidement en présence du ferrocyanure.

L'avantage du creuset préparé de cette façon, est qu'on rend très facile la récupération du précipité recueilli, sans entraîner d'impureté, ce qui serait impossible avec l'amiante, dont les petits fragments souilleraient le produit. Or nous verrons bientôt qu'il nous fallait garder les précipités pour certaines déterminations. L'emploi de l'amiante donne cependant d'excellents résultats quand on n'est pas en présence de cette nécessité.

Tous les dosages où nous avons employé le creuset de Gooch, ont été faits avec un creuset préparé avec des rondelles de papier filtre. Cette façon d'opérer nous a toujours donné entière satisfaction par une filtration limpide.

Le précipité est donc recueilli par succion sur le creuset taré, lavé avec quelques cm^3 d'acide chlorhydrique centi-

normal, qui n'entraînent sensiblement pas de ferrocyanhydrate, contrairement à l'eau pure, et qui servent en même temps à laver parfaitement, à l'aide d'un agitateur muni d'un bout de caoutchouc, le vase à précipitation.

Le creuset est ensuite séché durant 24 heures sur le vide sulfurique, et à l'abri de la lumière.

Ce dernier détail est important si l'on veut obtenir un produit sensiblement incolore, ce qui n'a rien de surprenant, l'action de l'air et de la lumière sur les ferrocyanures étant connue (1).

En opérant ainsi et ne portant à l'étuve à 100° qu'après une bonne dessiccation à l'abri de l'air et de la lumière, on obtient un produit à peine bleuté.

Si nous admettons avec BECKURTS que le ferrocyanhydrate de strychnine est constitué par la juxtaposition d'une molécule d'acide ferrocyanhydrique et d'une molécule d'alcaloïde, nous avons la formule :



Or les 40 cm³ de solution de strychnine dont nous sommes parti contiennent 0 gr.,1336 d'alcaloïde, donnant d'après le calcul 0 gr.,2199 de ferrocyanhydrate.

Après la mise au point des différents détails techniques exposés, nous avons obtenu, dans ces conditions, les chiffres suivants, pour diverses opérations.

I.	0 gr.,2175	erreur :	— 0 gr.,0024
II.	0 gr.,2185		— 0 gr.,0014
III.	0 gr.,2190		— 0 gr.,0009
IV.	0 gr.,2195		— 0 gr.,0004
V.	0 gr.,2210		+ 0 gr.,0011

(1) M. E. BAUR. — *Helvet. Chem. Acta*, 403, 1925.

Il est donc possible de doser *gravimétriquement*, même dans une solution très diluée, avec une exactitude satisfaisante, la strychnine sous forme de ferrocyanhydrate.

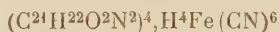
Remarquons que cette formule de BECKURTS n'est pas la seule donnée par lui ou d'autres auteurs, concernant les ferrocyanhydrates d'amines ; elle peut varier suivant les modes opératoires. En effet, WURTZ (1) indique pour le ferrocyanhydrate de strychnine, en plus de celle donnée plus haut, les formules suivantes :

Le ferrocyanhydrate hydraté (2) :



obtenu en mélangeant des solutions saturées de ferrocyanure de potassium et d'un sel de strychnine.

Le ferrocyanure neutre sec (BECKURTS) :



obtenu avec des solutions neutres.

Le sel hydraté :



Notons également que les formules générales des ferrocyanures de bases tertiaires diffèrent suivants certains auteurs. Entre autres, CUMMING (3) donne, ainsi que FISCHER, la formule générale :



EISENBERG (4) donne des sels neutres :



(1) WURTZ. — *Dictionnaire de Chimie*, 2^e partie, 1689, 1876.

(2) BRANDIS. — *Ann. der Ch. und Pharm.*, 66, 257, 1848.

(3) CUMMING. — *Journ. of Chem. Soc. London*, 21, II, 1287, 1922.

(4) EISENBERG. — *Liebig's Ann.*, 205, 266, 1880.

Ainsi, bien que les chiffres donnés par l'expérience semblent bien concorder avec la formule employée, avons-nous voulu nous assurer que nous étions bien en présence du sel indiqué.

Analyse du ferrocyanhydrate de strychnine. — En suivant la technique précédente, nous préparons une plus grande quantité de ferrocyanhydrate, en opérant sur 200 cm³ de solution et gardant les mêmes proportions d'acide et de ferrocyanure. Nous obtenons 1 gr.,095 de ferrocyanhydrate de strychnine, au lieu de 1 gr.,099 chiffre théorique.

La méthode de dosage suivie est celle décrite par BECKURTS. Nous répétons deux fois les titrages pour nous vérifier.

Deux quantités de ferrocyanhydrate de strychnine, voisines chacune de 0 gr.,500, sont pesées avec exactitude et introduites dans deux ampoules à décantation, contenant 20 cm³ de chloroforme, et dont les robinets sont bien dégraissés.

L'entraînement dans l'ampoule se fait au moyen d'un jet d'eau distillée. Après addition d'ammoniaque diluée jusqu'à alcalinité, l'épuisement s'opère en trois fois avec 20, 10, 10 cm³ de chloroforme, en tournant l'ampoule sur elle-même avec lenteur, pour éviter l'émulsion. Si la liqueur surnageante est émulsionnée, il faut attendre qu'elle redevenue claire, ou la transvaser dans un récipient, qui est porté au bain-marie jusqu'à éclaircissement ; on termine par un dernier épuisement avec 5 cm³ environ de chloroforme qui sont ensuite réunis aux autres fractions.

On laisse le chloroforme s'évaporer doucement au bain-marie, et après une dessiccation jusqu'à poids constant, nous avons d'abord obtenu un excès de 1,2 et 1,5 de

strychnine pour 100. Comme nous l'expliquerons plus en détail bientôt, au sujet de la brucine, nous traitons les deux quantités de strychnine provenant des deux dosages, par quelques cm^3 d'eau distillée, que nous portons à l'ébullition durant une ou deux minutes environ, puis évaporons au bain-marie, et enfin nous séchons le produit obtenu jusqu'à poids constant, et notre erreur se réduit à 0,7 et 1 pour 100. Une partie de l'erreur semblerait donc due à la combinaison que forme la strychnine avec le chloroforme et que BLANCHET (*loc. cit.*) avait signalée sans toutefois y remédier.

L'acide ferrocyanhydrique est dosé à l'état de ferrocyanure d'ammonium par la méthode au permanganate. Nous retrouvons l'acide à 0,5 et 0,8 pour 100 près, par défaut. Il y aurait vraisemblablement entraînement de traces de ferrocyanure par le chloroforme.

Néanmoins ces chiffres nous mettent bien d'accord avec BECKURTS, au sujet de la formule du ferrocyanhydrate de strychnine, préparé comme nous l'avons indiqué.

B. — Dosage gravimétrique de la brucine sous forme de ferrocyanhydrate.

On sait que la brucine est un alcaloïde contenu dans les graines de certaines Strychnées à côté de la strychnine, et que sa constitution diffère de cette dernière par deux groupements — OCH^3 .

La brucine que nous employons d'abord se présente sous forme d'une poudre blanche fondant à 175° , et dont le pouvoir rotatoire pris en solution chlorhydrique à 1 gr. de base pour 100 est de $-29^\circ,5$. Les auteurs consultés (1) indiquent comme point de fusion 178° et un pouvoir rotatoire variant de -119° à -127° suivant la concentration, en solution chloroformique.

Le pouvoir rotatoire de notre brucine, pris dans ces conditions, nous donne bien un chiffre compris entre -119° et -127° , mais nous ne pouvons cependant savoir si cette brucine est bien pure, l'indication de cette constante manquant de précision.

Seul le point de fusion nous fait prévoir un corps impur. *Cependant la réaction de la strychnine, au mélange chromique, est négative.*

Nous poursuivons le dosage en supposant la brucine employée très pure, et nous remarquons, en opérant exactement comme pour la strychnine :

1° *Qu'une faible partie de précipité se forme tout de suite, et sans agitation, sous forme pulvérulente.*

(1) HENRY. — *The Plant Alkaloids*, p. 415, 1925.

SCHMIDT und GRAFE. — *Alkaloide*, p. 319-320.

2° Qu'au bout de plusieurs heures, une fine cristallisation s'amorce.

3° Que le poids total du précipité et des cristaux est maximum au bout de 4 à 5 jours, la liqueur étant conservée dans un endroit sombre et sous un vide léger. De plus, les cristaux, au bout de ce temps, ayant suffisamment grossi, sont facilement séparables de la partie pulvérulente.

4° Une partie de la poudre, soigneusement séparée des cristaux, présente la réaction de la strychnine.

5° Les cristaux, triturés avec de l'acide azotique, rougissent, mais ne donnent pas la réaction de la strychnine.

Nous démontrons donc ainsi que la brucine employée contient de la strychnine, et que la réaction de cette dernière, avec le mélange chromique, perd de sa sensibilité en présence d'une grande quantité de brucine.

Il nous semble alors possible de purifier la brucine employée, par le procédé indiqué, en séparant simplement les cristaux de ferrocyanhydrate.

Nous opérons donc sur une grande quantité de brucine impure, en diluant suffisamment pour être en solution au moins centi-normale, ce qui est très important si nous désirons une belle cristallisation. La solution est faite dans les mêmes conditions que celle de strychnine. Nous ajoutons l'acide chlorhydrique et le ferrocyanure de potassium dans les proportions habituelles. Au bout de 30 minutes, à la température du laboratoire, l'étude du dosage de la strychnine, par ce procédé, nous a démontré que cet alcaloïde est précipité complètement sous forme de ferrocyanhydrate. Après ce temps, nous avons séparé par filtra-

tion le précipité, constitué *en grande partie* par du ferrocyanure acide de strychnine, et nous avons conservé, sous le vide et à l'obscurité, la liqueur restante. Au bout de 4 jours, nous avons de beaux cristaux de ferrocyanhydrate de brucine. Si on a soin d'opérer en solution suffisamment diluée, et de ne pas agiter le récipient, on ne doit donc pas obtenir de substance pulvérulente, mais exclusivement des cristaux en aiguilles.

Les cristaux recueillis sont lavés, séchés longuement sur un bon vide sulfurique jusqu'à poids constant. Ils vont nous servir à préparer de la brucine pure, et en même temps, à vérifier la constitution de son ferrocyanhydrate.

Une quantité déterminée de cristaux est introduite dans une ampoule à décantation, contenant du chloroforme, et traitée par l'eau ammoniacale d'une façon absolument identique au ferrocyanure de strychnine; nous ne revenons donc pas sur les détails opératoires.

Après épuisement au chloroforme, évaporation du solvant au bain-marie, séchage à l'étuve, nous trouvons un poids de beaucoup supérieur au poids théorique (25 p. 100 environ), ce qui avait déjà été mis en lumière par A. BLANCHET (*loc. cit.*), comme nous l'avons dit au sujet de la strychnine.

Nous pensons alors qu'il serait peut-être possible de dissocier cette combinaison de brucine et de chloroforme à l'aide de l'eau bouillante, comme le prescrit le Codex de 1908 au sujet de la colchicine (p. 169).

Le produit provenant de l'évaporation de la solution chloroformique est additionné d'eau distillée et porté quelques minutes à l'ébullition. La solubilité de la brucine dans l'eau chaude étant de 1 pour 150, une grande partie de l'alcaloïde va se dissoudre. On évapore ensuite au bain-

marie jusqu'à siccité, on porte à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant et l'on pèse.

Dans ces conditions, le poids trouvé correspond, à 0,5 pour 100 près, au chiffre théorique, en prenant pour formule celle indiquée plus bas. L'acide ferrocyanhydrique est retrouvé à 1,2 pour 100 près par défaut, sous forme de ferrocyanure d'ammonium titré comme précédemment.

Cependant le chloroforme, de même que pour la strychnine, entraîne quelques traces de ferrocyanure qui souillent l'alcaloïde récupéré. La brucine que nous venons d'obtenir est dissoute dans la quantité suffisante d'eau bouillante ; elle cristallise, par refroidissement lent, en très beaux cristaux parfaitement blancs ; les traces de ferrocyanure restent en solution. Les cristaux de la base purifiée sont essorés, séchés, ils répondent aux constantes suivantes :

Point de fusion corrigé : 178°.

Pouvoirs rotatoires de la base en solution aqueuse, dissoute à l'aide d'un léger excès d'acide chlorhydrique :

Concentration pour 100 cm ³	$[\alpha_D]$
0 gr.,3264	— 20° à 25°
0 gr.,3940	— 29°,2
1 gr.,4020	— 30°,6
1 gr.,6320	— 30°,7
2 gr.,1758	— 34°,4
3 gr.,7070	— 39°,1

Nous pensons être en présence d'un corps pur, bien que, à part le point de fusion, la littérature de ce sujet ne nous donne pas de précisions suffisantes sur ses constantes physiques.

Le procédé que nous venons d'indiquer permet de purifier rapidement la brucine du commerce, souvent

souillée de strychnine (1), à condition toutefois d'opérer sur des solutions convenablement diluées et de conserver les liqueurs sans agitation, durant le temps nécessaire à la formation des cristaux, à l'abri de l'air et de la lumière. Il existe un autre procédé de préparation de la brucine pure basé sur la différence de solubilité des oxalates de brucine et de strychnine dans l'alcool (2), dont nous parlerons au début du chapitre suivant.

Partant maintenant de la brucine ainsi purifiée, nous allons reprendre les essais de dosage, en nous servant d'une solution centi-normale préparée de la même façon que celle de strychnine.

Dans un vase à précipitation de 100 cm³ nous mesurons :

Solution centi-normale de brucine.....	40 cm ³
Solution normale d'acide chlorhydrique.....	5 cm ³
Solution normale de ferrocyanure de potassium..	3 cm ³

On porte le récipient et son contenu sous le vide et à l'abri de la lumière. Au bout de quelques heures, la cristallisation s'amorce. Après 5 jours, pour être sûr que tout l'alcaloïde est bien cristallisé sous forme de ferrocyanhydrate, on recueille les cristaux sur un creuset de Gooch taré, on sèche et on pèse, en prenant les précautions habituelles. Le produit ainsi obtenu est totalement cristallisé, et ne contient pas de substance pulvérulente, ce qui nous

(1) La plupart des brucines du commerce, vendues sous le nom de brucine pure, contiennent, si nous en jugeons par les échantillons rencontrés, de plus ou moins grandes proportions de strychnine. — La Pharmacie Centrale de France (27, rue des Nonnains d'Hyères, Paris) a bien voulu nous procurer, gracieusement, une brucine cristallisée avec de l'alcool, très pure, et en particulier exempte de strychnine. Après avoir éliminé l'alcool comme le chloroforme, le produit obtenu nous a fourni les mêmes constantes que celui que nous avons purifié.

(2) HENRY.— *Loc. cit.*, p. 415.

semble être un caractère de pureté de l'alcaloïde employé, d'après l'expérience préliminaire que nous avons faite.

Si nous admettons que la formule de la brucine est :



et son ferrocyanhydrate :



les 40 cm³ de solution employée contiennent 0 gr., 1577 de brucine, correspondant à 0 gr.,2440 de ferrocyanhydrate.

Plusieurs expériences successives, conduites comme nous les avons décrites, nous ont donné les chiffres suivants :

I.	0 gr.,2435	erreur :	0 gr.,0005
II.	0 gr.,2430		0 gr.,0010
III.	0 gr.,2425		0 gr.,0015
IV.	0 gr.,2420		0 gr.,0020
V.	0 gr.,2450		0 gr.,0010

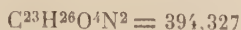
Les erreurs varient de 0 gr.,0005 à 0 gr.,002, soit environ 1 pour 100 au maximum.

On peut donc doser gravimétriquement la brucine sous forme de ferrocyanhydrate, en opérant comme pour la strychnine, quant à l'acidité du milieu, mais en attendant la formation complète des cristaux, en laissant la liqueur sous le vide et à l'abri de la lumière pour éviter une coloration trop intense, qui sans amener d'erreur plus grande dans le dosage, rend cependant les produits d'un aspect moins soigné.

Il est vraisemblable qu'une agitation mécanique continue permettrait un dosage plus rapide, mais non la formation des cristaux relativement volumineux que nous obtenons, et qui sont bien plus faciles à recueillir.

Remarquons que les résultats obtenus confirment la formule que BECKURTS donne du ferrocyanhydrate de brucine,

et sont d'accord avec la formule généralement adoptée pour la brucine :



contrairement à certaines assertions (1).

Maintenant que nous connaissons la façon dont se forment les ferrocyanhydrates des alcaloïdes de la noix vomique, il nous est facile de faire quelques remarques au sujet du procédé indiqué dans la Pharmacopée britannique de 1898, dont nous avons parlé au début de ce chapitre.

Notons d'abord qu'après 6 heures de contact, si la strychnine est précipitée en totalité, la brucine par contre n'y est qu'en partie. Donc le chiffre obtenu ne représente, ni la teneur en strychnine, ni le titre en alcaloïdes totaux. Remarquons également que, dans ce procédé, il n'est pas tenu compte de la combinaison des alcaloïdes avec le chloroforme, ni du léger entraînement de ferrocyanure.

Bien que nous n'ayons trouvé, dans nos recherches bibliographiques, aucun renseignement à ce sujet, il est probable que ce sont là quelques-unes des raisons qui ont contribué au changement de ce mode de dosage dans la nouvelle édition de cette pharmacopée.

Comme nous pouvons doser séparément, sous forme de ferrocyanhydrates, la strychnine et la brucine, nous devons pouvoir les doser ensemble et retrouver ainsi pondéralement la totalité des alcaloïdes contenus dans une solution.

Nous avons opéré sur un mélange à parties égales de deux solutions centi-normales, en conduisant l'expérience comme s'il s'agissait de brucine seule. Nous avons pris :

Solution centi-normale de strychnine.....	20 cm ³
Solution centi-normale de brucine.....	20 cm ³
Solution normale d'acide chlorhydrique.....	5 cm ³
Solution normale de ferrocyanure de potassium..	3 cm ³

(1) A. BLANCHET. — *Loc. cit.*, p. 30.

Après 5 jours de contact, sous vide léger et à l'abri de la lumière, après filtration sur creuset de Gooch, séchage jusqu'à poids constants, nous avons obtenu pour un chiffre théorique de 0 gr.,2319 de ferrocyanhydrates, les résultats suivants :

I. 0 gr.,2330	erreur :	0 gr.,0011
II. 0 gr.,2340		0 gr.,0021
III. 0 gr.,2325		0 gr.,0006

Et avec 40 cm³ de chaque solution, au lieu de 0 gr.,4638 chiffre théorique :

I. 0 gr.,4645	erreur :	0 gr.,0007
II. 0 gr.,4640		0 gr.,0002
III. 0 gr.,4635		0 gr.,0003

soit une erreur par excès de 1 pour cent au maximum.

On voit donc que l'acide ferrocyanhydrique donne, avec ces alcaloïdes, des combinaisons assez insolubles pour permettre un dosage gravimétrique, qui sans être parfait peut néanmoins donner des résultats assez constants et précis pour être utilisables.

Limite de sensibilité de la réaction. — En opérant comme nous l'avons indiqué, et en solution suffisamment acide (environ 10 fois plus d'acide que la quantité équimoléculaire), la strychnine précipite encore très nettement, après agitation, dans des solutions à 1 pour 60.000, au bout de quelques minutes, et à 1 pour 80.000, après 24 heures. La brucine ne précipite plus dans les dilutions supérieures à 1 pour 5.000.

La sensibilité que nous indiquons est de beaucoup supérieure à celle donnée par IRVING COLE (1), qui a étudié au

(1) IRVING COLE. — Potassium ferrocyanid as a reagent in the microscopic qualitative chemical analysis of the common alkaloids, *Philippine Journ. of science*; 23, I, 97, 1923.

microscope les cristaux d'un certain nombre de ferrocyanhydrates d'alcaloïdes. Ce fait nous semble dû à ce que l'auteur n'opérait pas en solution suffisamment acide.

Au cours de ces expériences nous avons été frappés :

1° *Par la rapidité de la précipitation du ferrocyanhydrate de strychnine, en solution même très diluée.*

2° *Par la grande insolubilité de ce sel en milieu acide.*

3° *Par la lenteur de la précipitation totale du ferrocyanhydrate de brucine, surtout lorsqu'on n'agit pas la solution.*

Comme nous dosions ces deux alcaloïdes grâce à l'acide ferrocyanhydrique, nous nous sommes demandé si, en mettant à profit ces derniers caractères, le même acide ne pourrait pas nous permettre de les séparer lorsqu'ils sont tous les deux en présence. C'est la question qui va être étudiée au chapitre suivant.

CHAPITRE II.

Séparation de la strychnine et de la brucine.

A. — Historique de la question.

L'action physiologique et la toxicité de la strychnine et de la brucine étant différentes, le problème de la séparation de ces alcaloïdes, tant quantitative que qualitative, n'a pas échappé aux pharmacologistes. De nombreuses méthodes de séparation ont été indiquées, mais souvent décrites de façon insuffisante, en parlant de produits dont les caractères de pureté sont incomplètement définis, elles donnent souvent, d'après leurs auteurs eux-mêmes, des résultats inconstants.

Au cours de la rapide énumération que nous allons faire des travaux rencontrés, relatifs à ce sujet, nous remarquerons que les méthodes proposées se résument à deux principales :

1° La méthode de WYNDHAM, DUNSTAN et W. SHORT (1), basée sur la *différence de solubilité* des ferrocyanhydrates de strychnine et de brucine.

(1) WYNDHAM, DUNSTAN and W. SHORT. — *The Pharm. journ. and trans.*, 3, 13, 1053, 1883.

2^e Celle de GEROCK (1) basée sur la « destruction » de la brucine par un agent oxydant.

Les autres méthodes rencontrées emploient toujours, dans leurs grandes lignes, l'un de ces principes.

Après leur découverte par PELLETIER et CAVENTOU (1818-1819), on chercha d'abord à obtenir facilement ces alcaloïdes à l'état de pureté, sans s'occuper de séparation quantitative. HENRY (2) séparait les alcaloïdes, déplacés par la chaux, au moyen de l'alcool à 85°. Après évaporation du solvant, il obtenait un produit qu'il traitait par l'acide nitrique. Le nitrate de strychnine était purifié par plusieurs cristallisations, celui de la brucine restait dans les eaux-mères. C'est à lui que revient l'idée première de la séparation de la strychnine par un procédé qui donnera lieu à de nombreux travaux, dans les années suivantes.

DRAGENDORFF (3), dans son traité de chimie, mentionne une méthode WITTSTEIN (4), utilisant la différence de solubilité des oxalates, procédé encore utilisé aujourd'hui, pour obtenir la brucine pure. Nous avons vu, au cours du précédent chapitre, que l'acide ferrocyanhydrique permettait, dans certaines conditions, d'arriver au même résultat.

STRUVE (5), en 1874, traite le phosphomolybdate d'alcaloïde par l'acide nitrique dilué, jusqu'à ce que le précipité ne donne plus la réaction de la brucine.

(1) J. E. GEROCK. — Trennung des Strychnins von Brucins; *Arch. der Pharm.*, 227, 158, 1889.

(2) HENRY. — Du mémoire lu à la section de Pharmacie de la Société royale de médecine, sur un procédé pour obtenir la strychnine; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 2^e série, 8, 401, 1822.

(3) DRAGENDORFF. — Anal. chim. de quelques drogues actives. Traduct. franç. : J. MOREL, 81, 1876.

(4) WITTSTEIN. — *Vierteljahresschrift für prakt. Pharm.*, B. 8, 409, 1859.

(5) STRUVE. — *Journ. of the Chemic. Soc.*, 27, 294, 1874.

Toutes les recherches dont nous venons de parler ne tendaient qu'à l'obtention d'un corps pur.

Si la séparation quantitative de la strychnine en présence d'autres alcaloïdes (1) ne semble pas présenter de grosses difficultés, son dosage dans un mélange avec la brucine est assez délicat, aussi voyons-nous, à partir de 1883, paraître de nombreux travaux dans ce sens.

Tout d'abord nous trouvons la méthode, déjà mentionnée, due à DUNSTAN, SHORT et WYNDHAM. Ces auteurs prétendaient qu'en milieu acide, en opérant sur un mélange des deux alcaloïdes, seul le ferrocyanhydrate de strychnine précipitait.

Cette méthode a été reprise par HOLST et BECKURTS (2) qui la rendirent plus précise, en opérant volumétriquement. Ils faisaient tomber du ferrocyanure de potassium en solution titrée dans le mélange d'alcaloïdes. Un excès de ferrocyanure donnait une coloration bleue sur un papier imprégné de perchlorure de fer. (Le ferrocyanhydrate de strychnine précipité était séparé par une technique spéciale, en opérant par le procédé à la touche, sur un double papier à filtrer).

Ce procédé peut donner de bons résultats avec la strychnine seule, mais en présence d'une grande proportion de brucine, cette dernière est également précipitée en partie. BLANCHET (*loc. cit.*) qui étudia cette méthode, la prétend utilisable lorsque la brucine ne dépasse pas une certaine proportion.

En 1889, GEROCK (*loc. cit.*), indique une nouvelle méthode de séparation, basée sur la destruction du picrate de brucine par l'acide azotique.

(1) C. SIMMONDS. — Strychnine determination of the presence of Quinine ; *Brit. Pharm. conf.*, 22, 1914, d'après : *Analyst*, 39, 81, 1914.

(2) HOLST et BECKURTS. — Zur quantitat. Bestimmung des Strychnins und Brucins ; *Pharm. Zentr.*, 28, 119, 1887.

L'année suivante, BECKURTS (1) utilise la différence de solubilité de la strychnine et de la brucine dichlorées.

KELLER (2), en 1913, donne un procédé dans lequel il traite directement les alcaloïdes par l'acide nitrique.

En 1900, FARR et WRIGHT (3) constatent que la strychnine et la brucine ne peuvent jamais être séparées par la méthode à l'acide ferrocyanhydrique, et proposent une correction pour tenir compte de l'entraînement de la brucine.

GORDIN (4) reprend ensuite le procédé KELLER et démontre que les conditions dans lesquelles ce dernier fait agir l'acide nitrique sont insuffisamment déterminées. Nous verrons bientôt que cette méthode a été fort bien mise au point par la suite.

En 1902, A. LYONS (5), qui étudia la question, prétend qu'à cette époque il n'existe encore aucun procédé permettant le dosage exact de la strychnine en présence de la brucine. Il propose une méthode basée sur la différence de solubilité des sulfates de brucine et de strychnine dans l'eau acidulée.

Cette façon d'opérer est sujette à des variations provenant de la température, des dilutions, de la durée de l'expérience, etc.

De plus, comme l'a démontré A. BLANCHET, cette différence est trop faible pour permettre un dosage.

(1) BECKURTS.— Die Wertbestimmung der Semina Strychni und deren Präparate; *Arch. der Pharm.*, **228**, 330, 1890.

(2) KELLER. — Ueber Wertbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten; *Zeitschrift des allg. Oesterreich. Apoth. Ver.*, **31**, 586, 1893.

(3) FARR et WRIGHT.— Estimation of Strychnine; *Journ. of Chem. Soc.*, **78**, 11, 778, 1900, d'après : *Pharm. Journ.*, **11**, 82, 1900.

(4) H. M. GORDIN. — Die quantitative Bestimmung des Strychnins in Gemischen mit Brucin; *Arch. der Pharm.*, **240**, 641, 1902.

(5) A. LYONS.— Note a new method of separating brucine from strychnine in Assays; *Pharm. Review.*, **20**, 253, 1902.

Ce dernier auteur présenta, en 1903, dans sa thèse de doctorat en Pharmacie, une étude très complète de la question, et proposa un dosage lui donnant de bons résultats.

Il fait un silicotungstate du mélange d'alcaloïdes, qu'il décompose par un alcali et épuise au chloroforme.

• Sur le résidu de l'évaporation chloroformique il applique le procédé GORDIN, à l'acide azotique, puis après traitement à la soude, le chloroforme n'enlève plus alors que la strychnine. Notons que cet auteur, avant d'entreprendre ses expériences, s'était particulièrement attaché à préparer des alcaloïdes purs par cristallisations des sulfates.

En 1905, M. HOWARD cite le travail de KELLER et prétend que sa méthode donne des résultats satisfaisants, à condition d'opérer à 0°. La brucine serait seule attaquée par l'acide azotique. Cependant les poids de strychnine trouvés sont toujours légèrement plus forts que les chiffres théoriques (1).

L'année suivante, FARR et WRIGHT (2) étudient encore le même procédé à l'acide nitrique.

La question de la séparation de ces deux alcaloïdes a été bien mise au point par un auteur anglais (3), qui a déterminé, avec exactitude, les conditions dans lesquelles devait être conduite l'expérience.

Il opère dans des dilutions à 1 pour 10 d'acide nitrique pur, durant vingt minutes, à la température ordinaire.

(1) M. HOWARD.— Beiträge zur Trennung des Strychnins von Brucins; *Pharm. Zeitg.*, 780, 1905. *The Analyst*, 30, 261-264, 1905. *Journ. de Pharm. et Chim.*, 6^e série, 23, 109, 1906.

(2) FARR et WRIGHT.— The nitric acid process for the determination of strychnine; *Pharm. Journ.*, 4, 23, 83, 1906; d'après: *Journ. de Pharm. et Chim.*, 6^e série, 24, 468, 1906.

(3) D. B. DOTT.— Estimation of strychnine in presence of brucine; *Brit. Pharm. conf.*, 331, 1914.

Dans ces conditions, la brucine serait complètement éliminée et l'épuisement chloroformique donnerait la strychnine en totalité. Cette méthode paraît simple, rapide et assez pratique, et donnerait, d'après son auteur, des résultats satisfaisants.

Le procédé que nous allons exposer est beaucoup plus long et délicat, mais il permet de séparer gravimétriquement la strychnine sous forme de ferrocyanhydrate, beaucoup plus lourd que la base elle-même.

Comme nous avons vu précédemment qu'il était possible de doser, sous la même forme, la totalité des alcaloïdes, on peut donc, par différence, connaître la quantité respective des deux principes contenus dans une solution.

B. — Séparation quantitative de la strychnine en présence de la brucine, à l'aide de l'acide ferrocyanhydrique.

Rappelons que le principe sur lequel reposent les procédés qui vont être exposés, est la différence de rapidité existant dans la formation des précipités de ferrocyanhydrates de strychnine et de brucine.

Nous avons tout d'abord pensé que, la précipitation de la brucine étant très lente, en recueillant le précipité formé après trente minutes, dans un mélange des deux alcaloïdes en solution suffisamment diluée, on pourrait séparer seulement le ferrocyanhydrate de strychnine, l'autre n'étant pas encore précipité après ce temps.

Avant d'arriver à la méthode définitive, nous avons modifié un grand nombre de détails techniques, qui sont très importants dans ce procédé assez délicat.

Voici les deux méthodes auxquelles nous nous sommes plus particulièrement attaché, la seconde nous ayant fourni des résultats plus satisfaisants que la première.

1^o Méthode par dissolution du ferrocyanhydrate.

Les ferrocyanhydrates d'alcaloïdes sont solubles dans le ferrocyanure de potassium.

Nous avons, tout d'abord, tenté de mettre à profit cette propriété de la façon suivante.

Dans un vase à précipitation sont introduits :

Solution centi-normale de strychnine.....	40 cm ³
— — — de brucine.....	40 —
— normale d'acide chlorhydrique.....	10 —
— — — de ferrocyanure de potassium....	6 —

La précipitation, nous le savons déjà, commence instantanément. Après trente minutes de contact, sans agitation, pour ne pas favoriser la formation de ferrocyanhydrate de brucine, on recueille le précipité formé, la totalité de la strychnine étant précipitée après ce temps, comme il a été démontré. On sèche et on pèse. Le poids trouvé au cours de plusieurs expériences, est voisin de 0 gr.,300, au lieu de 0 gr.,2199, chiffre théorique. Il y a donc un excès de précipité, dû au ferrocyanhydrate de brucine entraîné, comme il est aisé de le vérifier par l'acide nitrique. La brucine commence donc à précipiter plus rapidement sous cette forme, lorsqu'elle est en présence de strychnine.

Cependant nous avons déjà éliminé une forte proportion de brucine.

La liqueur séparée du précipité étant conservée sous le vide sulfurique et à l'abri de la lumière, laisse déposer des cristaux que nous reconnaissons pour être du ferrocyanhydrate de brucine, et qui décomposés par un alcali, fournissent, en opérant comme nous l'avons déjà fait, un alcaloïde répondant aux caractères connus, ce qui prouve : 1° *Qu'une partie de la brucine est séparée de la strychnine* ; 2° *Que toute la strychnine est bien précipitée.*

Nous pensons alors qu'une seconde précipitation éliminerait peut-être le reste de la brucine. Nous opérons donc de la façon suivante.

Au cours de la première précipitation d'une nouvelle

expérience, la liqueur, identique à celle qui vient d'être décrite, est centrifugée après 20 minutes de repos, à grande vitesse (5.000 à 6.000 tours) durant 10 minutes. La liqueur surnageante est décantée, et après lavage du précipité avec quelques cm^3 d'eau chlorhydrique centinormale, il est à nouveau centrifugé et décanté, puis enfin dissous dans 15 cm^3 de ferrocyanure de potassium normal. Cette dissolution est faite dans les tubes de centrifugeur, et au bain-marie, en ayant soin d'agiter constamment, et de retirer les récipients de la source de chaleur avant la dissolution complète, qui se termine durant le refroidissement. Si ces précautions ne sont pas suivies, le contenu des vases bleuit rapidement.

Après retour à la température du laboratoire, on ajoute de l'eau distillée, en quantité à peu près suffisante, pour se placer dans les mêmes conditions qu'au début de l'expérience, et 18 cm^3 d'acide chlorhydrique normal, pour libérer l'acide ferrocyanhydrique, et avoir un excès d'acidité. La précipitation se fait comme d'habitude. Après 30 minutes, on filtre sur creuset de Gooch, préparé comme nous avons dit, on lave et sèche. On obtient ainsi des poids variant, suivant différentes expériences, de 0 gr.,240 à 0 gr.,254, le chiffre théorique étant 0 gr.,2199.

Puisque la proportion de brucine est de plus en plus faible nous pouvons espérer qu'une troisième précipitation va donner des résultats plus satisfaisants. Il n'en est rien. Les chiffres trouvés au cours de nouvelles expériences, sont sensiblement les mêmes que ceux trouvés avec deux précipitations.

Nous sommes tentés d'expliquer ce fait par la présence d'une trop grande quantité d'acide ferrocyanhydrique, vis-à-vis de la base. En effet, cette méthode nécessite au

moins 15 cm³ de solution de ferrocyanure normale pour dissoudre le précipité que nous obtenons.

Notons, pour terminer, que ce procédé présente de nombreux inconvénients. D'abord la centrifugation, si prolongée et énergique soit-elle, ne peut colmater suffisamment le précipité microcristallin au fond des récipients, et lors de la décantation, soit par siphonnage, soit par simple renversement des récipients, on obtient un lavage imparfait, ou la perte de petites quantités de précipité. Ensuite la dissolution est très délicate, et occasionne souvent une coloration plus ou moins intense des produits obtenus.

Nous avons donc abandonné ce procédé dont la technique et les résultats laissaient trop à désirer.

Méthode par régénération des bases.

Puisque nous pensons que l'erreur précédente vient de l'obligation, dans laquelle nous sommes, de dissoudre le précipité dans une grande quantité de ferrocyanure de potassium, nous allons décomposer le précipité de ferrocyanhydrate par un alcali, épuiser les alcaloïdes par le chloroforme pour les régénérer, et les précipiter à nouveau comme la première fois. Nous pensons ainsi séparer la brucine de la strychnine avec des résultats meilleurs que ceux obtenus par la première méthode. Voici d'ailleurs la technique suivie, dans tous ses détails.

Nous opérons toujours avec la même quantité de strychnine, soit : 40 cm³ de solution centi-normale, contenant 0 gr.,1336 de base et correspondant à 0 gr.,2199 de ferrocyanhydrate. A cette solution, nous ajoutons de la brucine en quantité variable avec chaque expérience, et nous opérons de façon à toujours avoir environ la même concen-

tration, tant en alcaloïde, qu'en acidité, que lorsque nous opérons sur un seul produit. Soit par exemple :

Solutions centi-normales d'alcaloïdes	40 cm ³
Solution normale d'acide chlorhydrique	5 —
— — — de ferrocyanure de potassium.....	3 —

Le précipité obtenu après 30 minutes, est recueilli sur un filtre sans pli, d'environ 8 centimètres de diamètre. Ce filtre doit être de papier sans cendre, les traces de fer du papier ordinaire bleussant le précipité. On humecte et applique, comme il convient, le filtre sur les parois d'un entonnoir à 45°, muni d'une ouverture assez courte, suffisamment large pour entraîner aisément le précipité, et assez étroite pour être introduite dans le goulot d'une ampoule à décantation de 100 cm³.

Après filtration, lavage convenable du vase à précipiter à l'aide d'un agitateur de verre muni d'un bout de caoutchouc et de quelques cm³ d'eau chlorhydrique centi-normale, on perce le filtre et on entraîne le précipité, avec un fin jet d'eau distillée, dans l'ampoule à décantation, contenant 10 cm³ de chloroforme, et dont le robinet est soigneusement dégraissé.

On doit faire l'entraînement au jet d'eau tout de suite après la filtration, pour éviter le bleuissement à l'air, et profiter de ce que le précipité encore humide n'adhère pas au papier. Ce travail nécessite 25 cm³ d'eau distillée au maximum.

Si l'entraînement est convenablement fait, le filtre ne doit pas être amer après l'opération.

On ajoute alors, dans l'ampoule, une solution d'ammoniacale, jusqu'à léger excès perceptible à l'odorat. On agite la partie aqueuse, surnageant le chloroforme, en y faisant doucement passer quelques bulles d'air, en soufflant dans

un tube effilé, ceci pour bien mélanger l'alcali avec le ferrocyanhydrate en suspension, sans agiter le chloroforme. On laisse reposer quelques minutes. Les deux liquides sont clairs, cependant, à la surface de séparation, on remarque une petite quantité de matière solide encore non dissoute.

L'agitation doit se faire avec un soin tout particulier, de crainte d'émulsionner le chloroforme et la liqueur surnageante, ce qui, nous le verrons bientôt, est très important. On fait tourner l'ampoule autour de chacun de ses axes, en opérant avec lenteur. On laisse reposer une heure environ, puis on décante dans un vase de bohême à précipitation.

Malgré les précautions indiquées, il arrive fréquemment que le chloroforme soit trouble. Dans ce cas, on reçoit le solvant sur un petit filtre sans pli, de 4 à 5 centimètres de diamètre, qui est lavé, à la fin de l'opération, avec quelques cm^3 de chloroforme.

Après décantation des 10 premiers cm^3 de solvant, on recommence avec 5 autres, deux fois encore, en prenant toujours les mêmes précautions. Après ce dernier épuisement, la liqueur aqueuse est toujours émulsionnée avec du chloroforme ; on la recueille dans le récipient où s'était opérée la première précipitation, puis on la porte au bain-marie jusqu'à clarification. On vérifie alors si la liqueur est encore bien alcaline, et après refroidissement, on épuise une dernière fois, avec quelques cm^3 de chloroforme, qui, après décantation, sont réunis aux autres fractions.

Nous avons donc en solution chloroformique la totalité de la strychnine et une partie de brucine, que nous allons chercher à éliminer complètement. Nous avons de plus, dans la solution, des traces de ferrocyanure d'ammonium,

Lorsque nous voudrons dissoudre les alcaloïdes, après évaporation du solvant, dans de l'eau acidulée, il se formera de l'acide ferrocyanhydrique en petite quantité. Or, comme la dissolution exige que l'on chauffe, il se forme à ce moment une substance d'aspect résineux, qu'il est impossible de séparer parfaitement des parois du récipient, avec les moyens dont on dispose au cours d'un dosage précis, ce qui entraîne des erreurs très appréciables.

D'après les nombreuses expériences que nous avons faites, nous croyons pouvoir attribuer la formation de cette substance insoluble, à l'action à chaud de traces d'acide ferrocyanhydrique sur les alcaloïdes. En effet, en prenant les soins indiqués par la suite, cette cause d'erreur ne se présente pas.

La totalité du chloroforme provenant de ce premier épuisement, contenant tous les alcaloïdes régénérés de la première précipitation, doit être parfaitement limpide. On l'agite dans une ampoule à décantation avec 10 cm³ d'eau distillée pour éliminer les traces de ferrocyanure. Le chloroforme est généralement louche après cette première opération. On le porte, après décantation, dans un vase à précipitation, sur un bain-marie bouillant, jusqu'à ce qu'il se clarifie, puis on l'agite une dernière fois avec 5 cm³ d'eau, ce qui termine le lavage du ferrocyanure.

Ces 15 cm³ d'eau de lavage sont mis de côté, ils contiennent des traces de ferrocyanure, comme on peut s'en assurer avec du perchlorure de fer, qui colore légèrement en bleu la liqueur.

On procède alors à l'évaporation du chloroforme, qui se fait au bain-marie, mais en chauffant avec douceur, surtout à partir du moment où la liqueur devient de consistance

sirupeuse, car, en séchant trop brusquement, le résidu décrépite, ce qui entraîne toujours des pertes de produit. Jusqu'à la fin de l'opération, le chloroforme doit rester limpide, et ne pas se colorer en bleu, sinon il est inutile de poursuivre le dosage.

Après parfaite dessiccation, on a un résidu alcaloïdique, que l'on va faire passer, pour la seconde fois, sous forme de ferrocyanhydrate, dans le but d'éliminer le reste de la brucine. Le résidu de l'évaporation est additionné d'eau distillée en quantité suffisante, pour qu'après addition des eaux de lavage, on obtienne environ le même volume que lors de la première précipitation.

On porte à l'ébullition quelques minutes pour détruire la combinaison des alcaloïdes et du chloroforme, comme nous l'avons montré au cours du précédent chapitre, et on ajoute la solution normale d'acide chlorhydrique, qui sert à la dissolution des alcaloïdes, et, après refroidissement, à la formation d'acide ferrocyanhydrique.

Lorsque la liqueur est revenue à la température ambiante, on ajoute les eaux de lavage, puis le ferrocyanure de potassium dans les proportions identiques à la première précipitation. Donc, si nous mettons à part la partie de brucine éliminée, nous nous retrouvons dans les mêmes conditions qu'à la première partie de l'opération.

Après trente minutes, on filtre sur creuset de Gooch taré. On lave le récipient et le précipité exactement comme si nous opérions le dosage d'un seul alcaloïde. Après séchage de 24 heures environ sur un bon vide sulfurique, une heure d'étuve à 100°, refroidissement dans le vide, on pèse.

Tous les dosages dont nous allons exposer les résultats, ont été faits avec les alcaloïdes dont nous avons donné les

constantes physiques et les caractères. La brucine, en particulier, avait été purifiée par nos soins selon la méthode indiquée au précédent chapitre. Nous avons opéré avec 40 cm³ de solution centinormale de strychnine, contenant 0 gr.,1336 de base, et correspondant à 0 gr.,2199 de ferrocyanhydrate. Les quantités de brucine ont changé à chaque opération.

	Strychnine	Brucine	Poids de ferrocyanhydrate obtenu	Erreur %
I.	0 gr.,1336	0 gr.,0260	0 gr.,2215	+ 0,84
II.	0 gr.,1336	0 gr.,0510	0 gr.,2220	+ 1
III.	0 gr.,1336	0 gr.,0635	0 gr.,2260	+ 3
IV.	0 gr.,1336	0 gr.,7000	0 gr.,2225	+ 1,4
V.	0 gr.,1336	0 gr.,1010	0 gr.,2240	+ 1,8
VI.	0 gr.,1336	0 gr.,1015	0 gr.,2255	+ 2,4
VII.	0 gr.,1336	0 gr.,1570	0 gr.,2360	+ 7,3
VIII.	0 gr.,1336	0 gr.,1995	0 gr.,2460	+ 11

Ces résultats nous montrent clairement que si la séparation pondérale de la strychnine, sous forme de ferrocyanhydrate, en présence de la brucine, est possible, avec une approximation satisfaisante, lorsque cette dernière est en faible proportion, elle devient impossible, par notre méthode, quand cette proportion augmente.

Ces faits rappellent la critique faite par BLANCHET, au sujet du procédé HOLTZ et BECKURTS, dont nous avons fait mention, au début de la première partie de ce chapitre.

Devant les résultats obtenus, nous sommes amenés à penser qu'une troisième précipitation pourrait vraisemblablement donner satisfaction. Nous avons donc refait d'autres dosages, avec des proportions de brucine supérieures à celles de strychnine. Nous avons fait *trois précipitations successives*, les deux premières étant suivies d'épuisements chloroformiques identiques à ceux décrits, la dernière

donnant le ferrocyanhydrate qu'on recueille et qu'on pèse.

Nous rendons ainsi ce dosage assez long, compliqué et délicat ; la suite de manipulations qu'il nécessite, si soigneusement que nous nous appliquions à les exécuter, ne pouvant se faire sans quelques pertes plus ou moins sensibles. Néanmoins, nous avons obtenu les résultats suivants :

	Strychnine	Brucine	Poids de ferrocyanhydrate obtenu	Erreur %
I.	0 gr.,1336	0 gr.,1375	0 gr.,2170	— 1,4
II.	0 gr.,1336	0 gr.,1400	6 gr.,2190	— 0,4
III.	0 gr.,1336	0 gr.,1500	0 gr.,2145	— 2,4
IV.	0 gr.,1336	0 gr.,1550	0 gr.,2175	— 1
V.	0 gr.,1336	0 gr.,1570	0 gr.,2185	— 0,6
VI.	0 gr.,1336	0 gr.,1575	0 gr.,2165	— 1,5
VII.	0 gr.,1336	0 gr.,1575	0 gr.,2190	— 0,4
VIII.	0 gr.,1336	0 gr.,1630	0 gr.,2150	— 2,2
IX.	0 gr.,1336	0 gr.,2015	0 gr.,2165	— 1,5

Pour vérifier que le ferrocyanhydrate obtenu n'est constitué que de strychnine, nous décomposons ce sel comme nous l'avions déjà fait, pour vérifier la formule donnée par BECKURTS. Après purification par traitement à l'eau, pour laver toute trace de ferrocyanure, nous obtenons un corps cristallisé, fondant à 264° (point de fusion corrigé), et ayant un pouvoir rotatoire $\alpha_D = -31^{\circ},5$, dans une solution chlorhydrique à 1 pour 100. Nous sommes donc en présence d'un corps identique à la strychnine pure dont nous étions partis.

L'acide ferrocyanhydrique permet donc de doser *gravimétriquement* la strychnine, la brucine, et la somme de ces deux alcaloïdes. Il est également possible de séparer pondéralement la strychnine, en présence de la brucine, sous forme de ferrocyanhydrate, en opérant sur des solu-

tions suffisamment diluées, et suivant exactement les détails techniques indiqués. Cette séparation nécessite trois précipitations successives, opérées sur les mêmes alcaloïdes, régénérés chaque fois.

La proportion de brucine diminuant à chaque opération, cet alcaloïde est complètement éliminé à la troisième. Les deux premières précipitations sont chacune suivies d'un déplacement des alcaloïdes par un alcali, puis d'un épuisement par le chloroforme, en suivant exactement les détails indiqués. On fait ensuite passer une troisième et dernière fois sous forme de ferrocyanhydrate l'alcaloïde récupéré, et on pèse sous cette forme.

Ce procédé nous a permis en même temps de purifier facilement une brucine du commerce souillée de strychnine.

CHAPITRE III.

Etude de quelques nouveaux ferrocyanhydrates d'alcaloïdes.

Dans cette partie de notre travail, nous indiquerons la préparation et quelques propriétés de nouveaux ferrocyanhydrates d'alcaloïdes dont nous n'avons trouvé aucune mention au cours de nos recherches bibliographiques. Nous étudierons en même temps la limite de sensibilité de la précipitation, à l'état de ferrocyanhydrate, des bases envisagées.

Nous terminerons ce chapitre par quelques considérations générales sur la valeur de l'acide ferrocyanhydrique comme réactif des bases organiques, cet acide ayant été considéré par certains auteurs comme caractéristique des amines tertiaires.

Hordénine.

Cet alcaloïde, extrait en 1906 des touraillons d'orge par LÉGER (1), répond à la formule :



(1) LÉGER. — Sur l'hordénine, alcaloïde nouveau, retiré des germes dits : touraillons d'orge ; *Journ. de Pharm. et Chim.*, 6^e série, **23**, 177, 1906.

Elle est isomère de l'éphédrine, mais tandis que celle-ci est une base secondaire, l'hordénine est une base mono-acide tertiaire.

Nous sommes partis d'un produit répondant aux caractères indiqués par l'auteur, et fondant à $117^{\circ},5$; inactif sur la lumière polarisée.

Après avoir pesé 0 gr ,500 d'hordénine pure, nous avons fait une solution dans 5 cm^3 d'eau distillée additionnée de 10 cm^3 d'acide chlorhydrique normal.

Nous avons ajouté 5 cm^3 de solution normale de ferrocyanure de potassium. Nous sommes donc en milieu fortement acide, c'est-à-dire dans les conditions identiques à celles de toutes les opérations précédemment exposées.

Instantanément après l'addition du ferrocyanure, il s'est formé un volumineux précipité blanc jaunâtre, que nous avons recueilli par succion sur un creuset de Gooch, puis lavé, et enfin séché sur le vide sulfurique durant 24 heures, et à l'étuve à 100° , jusqu'à poids constant.

Le produit obtenu se présente sous forme de très fins cristaux en aiguilles, légèrement jaunes lorsqu'ils sont fraîchement préparés et encore humides, mais qui bleuissent un peu après dessiccation sous le vide, et se colorent fortement à l'étuve si la température dépasse 100° . Aussi faut-il tenir compte de cette précaution au cours de la préparation. Lorsque ces cristaux sont chauffés davantage, ils se colorent fortement en bleu verdâtre, lorsque la température dépasse 105° . Vers 170° ils deviennent bruns foncés, et à 180° ils sont complètement noirs.

La précipitation se fait encore faiblement dans des dilutions contenant 1 gr.,5 d'alcaloïde pour 100 cm^3 .

Il nous reste à démontrer que nous sommes en présence d'un ferrocyanhydrate d'hordénine.

Nous sommes partis de 0 gr.,500 de précipité soigneusement desséché, que nous avons introduit dans une ampoule à décantation, au moyen d'un jet d'eau distillée. L'ampoule employée avait un robinet bien dégraissé, et contenait 20 cm³ de chloroforme. Les manipulations qui vont suivre ont déjà été décrites avec tous leurs détails dans les chapitres précédents ; nous passerons donc rapidement sur elles.

Après addition d'ammoniaque, épuisement de l'alcaloïde avec du chloroforme, on évapore le solvant dans un cristalliseur de dimension appropriée, et après dessiccation jusqu'à poids constant on pèse l'alcaloïde obtenu. D'autre part, il reste dans l'ampoule à décantation une solution de ferrocyanure d'ammonium qui est diluée à 100 cm³, et dont on prélève une partie aliquote pour le dosage du ferrocyanure par la méthode au permanganate, dont nous avons déjà parlé.

Si nous supposons que le ferrocyanhydrate d'hordénine répond à une formule semblable à celles que nous avons déjà rencontrées pour la strychnine et la brucine, ainsi qu'à celles indiquées par BECKURTS en général nous l'écrivons :



Dans ces conditions, 0 gr.,500 du précipité obtenu contiendrait, d'après le calcul, 0 gr.,2166 d'alcaloïde et 0 gr.,2834 d'acide correspondant à 0 gr.,3726 de ferrocyanure d'ammonium.

Or les chiffres obtenus sont :

Alcaloïde.....	0 gr.,2125	erreur : — 1,8	pour 100.
Ferrocyanure....	0 gr.,3790	erreur : + 2	pour 100.

Après avoir lavé, avec quelques cm³ d'eau distillée, l'alcaloïde récupéré, dans le but d'enlever toute trace de ferro-

cyanure, nous avons desséché à nouveau le produit qui possédait un point de fusion sensiblement identique à celui de l'hordénine dont nous étions partis = 117°.

Nous pouvons donc admettre que le ferrocyanhydrate d'hordénine répond à la formule que nous en avons donnée.

Emétine.

Les alcaloïdes des Ipécas découverts par PELLETIER et MAGENDIE, en 1817, ont donné lieu, par la suite, à de nombreux travaux, parmi lesquels nous citerons surtout ceux de PAUL et COWNLEY, qui, de 1894 à 1896, publièrent une suite de recherches, apportant des précisions importantes sur la question de ces alcaloïdes et de leurs sels (1).

Nous avons préparé les ferrocyanhydrates des deux principaux alcaloïdes de l'Ipéca, celui d'émétine et celui de céphéline, qui sont des bases aminées tertiaires.

Nous sommes partis du chlorhydrate d'émétine, répondant aux essais et caractères donnés par le CODEX à son sujet. Nous avons fait une solution aqueuse contenant 2 gr. de sel pour 100 cm³. Nous avons ajouté à cette solution de l'acide chlorhydrique et du ferrocyanure de potassium de façon à avoir un excès d'acidité, soit :

Acide chlorhydrique normal.....	20 cm ³
Ferrocyanure de potassium normal....	15 cm ³

(1) J. LEFORT. — Recherches sur la préparation, les propriétés et la constitution des alcaloïdes des Ipécas ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 4^e série, 9, 241, 1869.

PAUL et COWNLEY. — Les recherches de ces auteurs ont été longuement résumés sous le titre « La chimie de l'Ipecacuanha » dans *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5^e série, 28, 452, 1893 ; 5^e série, 30, 514 ; 1894 ; 6^e série, 1, 513, 1895 ; 6^e série, 3, 251, 1896.

Nous obtenons, dans ces conditions, une précipitation immédiate. Nous recueillons sur un creuset de Gooch le produit formé, qui est volumineux et léger. Après lavage à l'eau chlorhydrique centi-normale, le corps obtenu est conservé plusieurs jours sur le vide sulfurique, car la dessiccation est assez lente à se faire. On le place enfin dans une étuve, dont la température ne dépasse pas 100°, jusqu'à poids constant. Il importe de ne pas dépasser cette température, si on veut obtenir un produit peu coloré.

Nous avons analysé suivant le procédé habituel le sel ainsi préparé, qui se présentait sous forme d'une poudre légère et bleutée. La chaleur a sur ce corps sensiblement les mêmes effets que sur le ferrocyanhydrate d'hordénine.

Nous avons traité 0 gr.,500 de ferrocyanhydrate d'émétine de la même façon que pour les alcaloïdes précédents ; c'est-à-dire qu'après traitement à l'ammoniaque et épuisement au chloroforme, nous avons obtenu, d'une part l'alcaloïde, d'autre part du ferrocyanure d'ammonium. Le premier a été pesé et nous a donné 0 gr.,3515 d'alcaloïde, le second a été titré au permanganate de potassium, et nous avons trouvé 0 gr.,1995.

Les formules proposées par les auteurs diffèrent quelque peu au sujet de l'émétine. Parmi les travaux les plus récents (1) traitant de cette question, nous trouvons en particulier, les deux formules suivantes :



(1) ABDERHALDEN. — *Biochemisches Handlexicon*, 5, 417, 1911.

O. KELLER. — Untersuchungen über die Alkaloïde der Brechtwürzel *Uragoga Ipecacuanha* ; *Arch. der Pharm.*, 249, 519, 1911.

O. HESSE. — Beitrag zur Kenntniss der Alkaloïde der echten Brechtwürzel *Uragoga Ipecacuanha* ; *Liebig's Ann.*, 405, 1, 1914.

HENRY. — *The Plant Alkaloids*, 1925.

dont les ferrocyanhydrates seraient donc respectivement :

$$\text{Fe}(\text{CN})_6\text{H}^4, \text{C}^{29}\text{H}^{40}\text{O}^4\text{N}^2 = 696,431$$

$$\text{Fe}(\text{CN})_6\text{H}^4, \text{C}^{30}\text{H}^{40}\text{O}^5\text{N}^2 = 724,436$$

Si nous admettons la première formule, le calcul montre que 0 gr.,500 de ferrocyanhydrate renferme 0 gr.,3448 d'alcaloïde, et 0 gr.,1552 d'acide ferrocyanhydrique, correspondant à 0 gr.,2040 de ferrocyanure d'ammonium.

Nous aurions donc de cette façon une erreur de + 1,9 pour 100 sur l'alcaloïde et de — 2,2 pour 100 sur l'acide.

Si nous admettons la seconde formule, les chiffres théoriques sont de 0 gr.,3578 d'alcaloïde et de 0 gr.,1422 d'acide correspondant à 0 gr.,1869 de ferrocyanure, ce qui fait une erreur de — 1,6 pour 100, pour l'alcaloïde, et de + 7 pour 100, pour le ferrocyanure.

Quelle que soit la formule exacte, il semble donc que le ferrocyanhydrate d'émétine existe et qu'il réponde à la formule générale :



Nous avons observé que les solutions contenant 1 gr. d'alcaloïde pour 2000 cm³ précipitent encore nettement à cette dilution, en présence d'un excès d'acide ferrocyanhydrique.

Céphéline ⁽¹⁾.

La céphéline est un alcaloïde dont la constitution est très voisine de celle de l'émétine. Nous avons préparé le ferrocyanhydrate de céphéline en partant d'un produit

(1) La céphéline employée nous a été gracieusement procurée par la Maison COMAR, par le bienveillant intermédiaire de M. AUBRY, qui voudra bien trouver ici nos sincères remerciements.

purifié par plusieurs cristallisations dans l'éther, et fondant à 118°.

La technique suivie est absolument identique à celle précédemment employée pour l'émétine.

Le ferrocyanhydrate de céphéline se présente sous forme d'une poudre grise, microcristalline, bleuissant facilement à l'air humide.

Nous avons traité 0 gr.,500 du ferrocyanhydrate obtenu, par l'ammoniaque. Après épuisement à l'éther, préférable ici au chloroforme, l'évaporation nous fournit l'alcaloïde, et la liqueur restant dans l'ampoule à décantation a été titrée au permanganate pour connaître sa teneur en acide ferrocyanhydrique.

En admettant que la formule (1) du ferrocyanhydrate de céphéline soit la suivante :



0 gr.,500 de sel doivent contenir, d'après le calcul : 0 gr.,3415 d'alcaloïde et 0 gr.,1585 d'acide ferrocyanhydrique correspondant à 0 gr.,2084 de ferrocyanure d'ammonium.

L'expérience nous a donné : 0 gr.,3320 d'alcaloïde (erreur : — 2,7 pour 100) et 0 gr.,2155 de ferrocyanure (erreur : + 3,4 pour 100).

Nous avons encore obtenu des précipités dans des solutions à 1 pour 2.000, ce qui indique que la réaction de précipitation est aussi sensible qu'avec l'émétine.

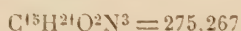
(1) HENRY. — *Plant Alkaloids*. SCHMIDT und GRAFE. *Alkaloïde*, p. 595, 1920.

Esérine.

L'esérine est un des alcaloïdes de la fève de Calabar. Elle fut entrevue pour la première fois par JOBST et HESSE (1) en 1864, puis obtenue par VÉE (2) et étudiée (3) par EHRENBERG.

La question des principes actifs de cette plante a été définitivement mise au point par MM. MAX et MICHEL POLONOWSKI (4), auxquels on doit à ce sujet de nombreuses recherches.

L'esérine possède dans sa molécule deux atomes d'azote tertiaire, et la formule qui lui est attribuée est la suivante :



Nous avons préparé le ferrocyanhydrate d'esérine. Nous sommes parti du salicylate, répondant aux essais du Codex, et fondant à 182°.

A une solution contenant 0 gr.,80 de salicylate d'esérine dans 100 cm³, nous ajoutons un léger excès d'acide chlorhydrique, qui précipite l'acide salicylique.

(1) JOBST et HESSE. — Ueber die Bohne von Calabar ; *Liebig's Ann.*, 129, 115-121, 1864.

(2) VÉE. — Recherches chimiques et physiologiques sur la fève de Calabar ; Thèse Fac. de Médecine de Paris, 1865.

(3) EHRENBERG. — *Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte* ; II, 102, 1892.

(4) MAX POLONOWSKI et PETIT. — *Bull. Soc. Chim.*, IX, 1008-1015, 1893.

MAX POLONOWSKI et NITZBERG. — *Bull. Soc. Chim.*, XVII, 236, 1915.

MAX POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Chim.*, XIX, 27-37 et 46-59, 1916 ; XXI, 191-200, 1917 ; XXII, 356, 1918.

MAX POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Pharm.*, XXIII, 321-329, 1916.

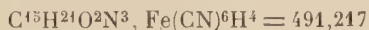
MAX et MICHEL POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Chim.*, XXIII, 335-356, 1918.

MAX et MICHEL POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Pharm.* XXI, 202-211 et 265-271, 1924.

Après filtration, la liqueur contenant du chlorhydrate d'ésérine est agitée avec de l'éther, dans une ampoule à décantation, enlevant ainsi toute trace d'acide salicylique. La solution obtenue est additionnée d'acide chlorhydrique normal, 8 cm³, et de ferrocyanure normal, 6 cm³.

Il ne se produit pas de précipitation immédiate. Nous concentrons la liqueur sous le vide sulfurique, et dans un endroit sombre. Dans ces conditions, on obtient de très fins cristaux, qui, recueillis sur creuset de Gooch, sont séchés sur le vide sulfurique, puis à l'étuve chauffée à une température inférieure à 100°, jusqu'à poids constant. Ces cristaux s'effleurissent rapidement, prennent un aspect pulvérulent et bleussent assez vite à l'air.

Nous avons analysé le ferrocyanhydrate obtenu, comme nous l'avions fait, pour les autres alcaloïdes étudiés. En opérant sur 0 gr.,500 de sel, le calcul montre que nous devons théoriquement obtenir 0 gr.,2801 d'ésérine, et 0 gr.,2199 d'acide ferrocyanhydrique correspondant à 0 gr.,2891 de ferrocyanure d'ammonium, si nous admettons pour formule de ce ferrocyanhydrate :



Les résultats sont les suivants :

Alcaloïde.....	0 gr.,2825	erreur...	+ 0,8 pour 100
Ferrocyanure....	0 gr.,2920	— ...	+ 0,9 —

Il faut avoir soin à la fin de ce dosage de traiter la base récupérée par un peu d'eau bouillante pour éliminer complètement le chloroforme, et dessécher jusqu'à poids constant, un trop long séjour à l'étuve pouvant altérer le produit.

La précipitation de ce ferrocyanhydrate ne se fait plus

dans des solutions contenant moins de 1 gr. de base pour 50 ou 60 cm³.

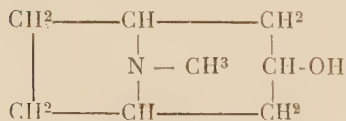
Génésérine ⁽¹⁾

Nous avons fait agir l'acide ferrocyanhydrique sur une solution très concentrée de générésine. Cet alcaloïde diffère du précédent par un atome d'oxygène en plus, rattaché à l'un des atomes d'azote tertiaire, qui serait ainsi penta-valent.

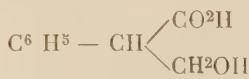
Nous avons obtenu, à l'aide d'une solution à 1 gr. d'alcaloïde pour 5 cm³, un précipité avec l'acide ferrocyanhydrique. C'est un sel très léger, s'altérant rapidement à l'air, et dont la solubilité est particulièrement grande. La précipitation ne se fait plus dans des solutions contenant moins de 1 gr. d'alcaloïde pour 25 cm³. Aussi la quantité de corps dont nous disposions, ainsi que sa grande solubilité, ne nous ont-elles pas permis de faire une étude suffisamment complète de ce sel.

Tropine.

Rappelons que l'atropine est un des alcaloïdes de la belladone. C'est une *tropéine*, résultant de l'éthérification de la base *tropine* par l'acide *tropique* racémique,

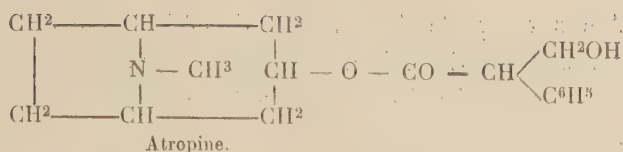


Tropine.



Acide Tropique.

(1) Le produit employé nous a été gracieusement procuré par M. M. POLONOWSKI, à qui nous adressons nos bien sincères remerciements.



BECKURTS (1) a préparé le ferrocyanhydrate d'atropine, auquel il a donné la formule suivante :



C'est un produit blanc, amorphe, soluble légèrement dans l'eau, très soluble dans le ferrocyanure de potassium, insoluble dans l'alcool et l'éther.

Nous avons préparé le ferrocyanhydrate de tropine en suivant la technique déjà indiquée.

La base a été préparée par nos soins, en suivant la méthode indiquée par AMENOMIYA (2) qui consiste à hydrolyser l'atropine par l'eau alcoolisée, au bain-marie.

Nous sommes partis de 10 gr. d'atropine, obtenus par précipitation d'une solution de sulfate par la soude, que nous avons fait dissoudre dans 150 cm³ d'alcool à 90°, et additionnés de 500 cm³ d'eau distillée, dans un ballon de 1 litre. Nous avons laissé ce récipient, muni d'un réfrigérant à reflux, pendant 60 heures, au bain-marie bouillant. Après ce temps, on a réduit par distillation le volume à 125 cm³ environ, on a acidulé avec de l'acide chlorhydrique dilué, pour libérer l'acide tropique qu'on a épuisé à l'éther. Il restait donc du chlorhydrate de tropine en solution. En ajoutant de la soude, jusqu'à alcalinité, on a libéré la base tropine, qui, soluble dans l'éther, a été séparée à l'aide de ce solvant.

(1) BECKURTS. — Ueber einige Verbindungen der Alkaloïde mit Ferro-cyanwasserstoffsäure ; *Arch. der Pharm.*, **228**, 347, 1890.

(2) AMENOMIYA. — Ueberführung des Atropins und l. HYOSCYAMINS ; *Arch. der Pharm.*, **240**, 498-504, 1902.

Après complète évaporation de l'éther, on obtient la base, d'abord visqueuse, mais qui, après deux reprises par l'éther, a cristallisé en un produit fondant à 62° (1).

Nous avons ainsi obtenu 2 gr.,20 de base, avec laquelle nous avons préparé le ferrocyanhydrate de tropine.

La précipitation a été opérée sur une solution à 5 gr. d'alcaloïde pour 100 cm³, dissous dans l'eau distillée acidulée avec l'acide chlorhydrique, en quantité suffisante pour obtenir une liqueur légèrement acide.

Après addition de ferrocyanure de potassium et d'un excès d'acide chlorhydrique, en proportions identiques aux opérations précédentes, il s'est formé un précipité qui, recueilli, lavé et séché avec les précautions coutumières, s'est présenté sous la forme d'une poudre parfaitement blanche, légèrement soluble dans l'eau, davantage dans le ferrocyanure de potassium, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Le ferrocyanhydrate obtenu a été traité à l'ammoniaque et épuisé à l'éther, dissolvant mieux cette base que le chloroforme ordinairement employé dans nos épuisements.

Si nous admettons que le ferrocyanhydrate de tropine répond à la formule :



le calcul montre que 0 gr.,500 de ce sel contient 0 gr.,1976 de tropine et 0 gr.,3024 d'acide ferrocyanhydrique, correspondant à 0 gr.,3976 de ferrocyanure d'ammonium.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

Base.....	0 gr.,2020	erreur.....	+ 2,2 pour 100
Ferrocyanure..	0 gr.,3875	—	— 2,5 —

(1) E. SCHMIDT.— Ueber die Alkaloïde der Belladonnawürzel ; *Liebig's Ann.*, 208, 214, 1881.

HENRY. — *The Plant Alkaloids*, p. 72.

La précipitation ne se fait plus dans des dilutions contenant 1 gr. de tropine pour 220 cm³.

Nous avons fait réagir l'acide ferrocyanhydrique sur un certain nombre d'autres alcaloïdes, avec lesquels nous avons obtenu des résultats négatifs, en suivant une technique à peu près identique à celle utilisée pour les autres sels d'alcaloïdes déjà étudiés.

L'ergotinine, en solution dans l'acide acétique, nous a donné un précipité constitué par la base elle-même, comme nous avons pu le vérifier par les caractères chimiques décrits au Codex, et par le point de fusion.

Ce résultat ne nous surprend qu'en partie, étant donné la propriété de cet alcaloïde de donner difficilement des sels.

La nicotine, alcaloïde liquide, volatil, non oxygéné, ne nous a pas fourni de ferrocyanhydrate solide, même en opérant sur la base elle-même, au lieu d'employer une solution. Le produit obtenu, de la façon dont nous avons opéré, est incristallisable. Nous pouvions nous attendre à cet échec, puisque certains sels de nicotine présentent le même caractère dans les conditions physiques normales.

A côté des échecs obtenus avec des alcaloïdes, aminés tertiaires, nous avons eu avec la spartéine, *amine secondaire*, dont le ferrocyanhydrate a été préparé par BECKURTS, un précipité se formant encore très nettement dans des solutions à 1 pour 500. IRVING COLE (*loc.cit.*) donne comme limite de sensibilité, dans ses déterminations microscopiques : 1 pour 2000, sensibilité de beaucoup supérieure à celle présentée par certaines bases tertiaires, comme l'ésérine (1 pour 50), la gènesérine (1 pour 25), la conicine (1 pour 50), etc.

Notons encore que le chlorhydrate de *phényléthylamine* donne un précipité dans des solutions à 1 pour 50.

Ces faits contribuent, d'une façon évidente, à restreindre le rôle de réactif général de précipitation des amines tertiaires, qu'on avait tout d'abord attribué à l'acide ferrocyanhydrique. De nombreuses bases de cette catégorie précipitent évidemment dans ces conditions, mais d'une part, parmi les alcaloïdes amines tertiaires, il en est qui ne précipitent pas avec une sensibilité suffisante, pour qu'on puisse considérer la réaction comme caractéristique et générale, et, d'autre part, nous avons rencontré au cours de nos recherches au moins une base secondaire, la spartéine, qui présentait une grande sensibilité vis-à-vis de ce réactif.

Conclusions.

I. — Nous avons rappelé dans l'introduction de ce travail, comment MEYER, dans son ouvrage : « *Analyse et détermination de la constitution des composés organiques* », s'exprimait au sujet de l'acide ferrocyanhydrique employé comme réactif des bases tertiaires :

« La propriété de former des ferrocyanures acides peu solubles *est exclusive* à ces bases ». Nous nous sommes demandé quelle pouvait être la valeur de cette réaction vis-à-vis des alcaloïdes. La bibliographie du sujet nous montrait déjà que l'idée de FISCHER avait été considérée sous un aspect un peu trop général. Nos expériences ont confirmé cette opinion.

a) Si nous obtenons avec la strychnine une sensibilité extrême (1 pour 60 ou 80.000), d'autres alcaloïdes, par contre, ne donnent de précipité que dans des conditions de concentration telles, qu'on ne peut considérer cette réaction comme caractéristique.

Si la cocaïne précipite encore à 1 pour 400, l'hordénine ne précipite plus que dans des dilutions à 1 pour 50, la conicine 1 pour 50, l'héroïne 1 pour 40, l'ésérine 1 pour 50, etc. La gènesérine donne un ferrocyanhydrate encore plus soluble.

b) En opérant selon la méthode habituelle, nous n'avons pas pu obtenir le ferrocyanhydrate d'ergotinine. Le précipité obtenu dans une solution acétique de l'alcaloïde est constitué par la base elle-même, phénomène auquel nous

pouvions nous attendre, étant données les propriétés de ce corps.

Nous n'avons pas obtenu, d'autre part, de précipité en ajoutant une solution concentrée d'acide ferrocyanhydrique dans du chlorhydrate de nicotine.

c) La spartéine, base secondaire, donne un ferrocyanhydrate précipitant nettement dans des solutions à 1 pour 500 et, d'après IRVING COLE, 1 pour 2000, au microscope. De même une base aminée secondaire, la diphénylamine, précipite dans des solutions à 2 pour 100.

d) Si FISCHER et MEYER donnent la formule



pour les ferrocyanhydrates en général, BECKURTS pour des sels d'alcaloïdes donne :



Formule générale que nous avons eu l'occasion de vérifier, et sur laquelle nous sommes parfaitement d'accord.

II. — a) Il est possible, dans des solutions, même très diluées de strychnine pure, de doser *gravimétriquement* cet alcaloïde sous forme de ferrocyanhydrate. La précipitation se fait complètement en quinze ou trente minutes au maximum, suivant l'agitation, et le degré de dilution.

La brucine permet le même dosage, mais la réaction se fait beaucoup plus lentement.

b) La séparation quantitative de la strychnine, en présence de la brucine, en se basant sur la différence des vitesses de précipitation des ferrocyanhydrates, est possible, et conduit à des résultats convenables, mais elle est assez longue et délicate. Elle exige trois précipitations successives sous forme de ferrocyanhydrates, chacune devant

être opérée sur l'alcaloïde régénéré du sel de la précipitation précédente.

Ces précipitations se font en présence d'un excès d'acides ferrocyanhydrique et chlorhydrique.

Nous avons décrit avec tous leurs détails, les conditions nécessaires pour mener l'opération à bien.

III. — La combinaison du chloroforme avec la brucine et avec la strychnine, qu'avait signalée BLANCHET, se détruit facilement par ébullition dans l'eau distillée puis évaporation au bain-marie.

IV. — Il est possible de purifier la brucine du commerce, lorsqu'elle est souillée de strychnine, en précipitant cette dernière par l'acide ferrocyanhydrique, dans des solutions suffisamment diluées, filtrant le précipité après trente minutes, et laissant cristalliser les eaux-mères, sous le vide sulfurique. Le ferrocyanhydrate de brucine ainsi obtenu doit se présenter sous forme de beaux cristaux, d'où on retirera facilement la base à l'état de pureté.

V. — Nous avons préparé les ferrocyanhydrates d'ordénine, d'émétine, de céphéline, d'ésérine et de tropine.

Ces sels répondent à la formule générale :



Vu, bon à l'imprimer :
Le Président de la Thèse,
BOUGAULT.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE.

- ABDERHALDEN. — *Biochemisches Handlexicon*, 5, 417, 1911.
- AMENOMIYA. — Ueberführung des Atropins und l. Hyoscyamins ; *Arch. der Pharm.*, 240, 498-504, 1902.
- BARTH. — Ueber Tetramethylammoniumeisencyanure ; *Ber.*, 8, 1484, 1875.
- E. BAUR. — Notiz über die Lichtempfindlichkeit des gelben Blutlaugensalzes ; *Helvet. Chem. Acta*, 8, 403, 1925.
- BECKURTS. — Ueber einige Verbindungen der Alkaloïde mit Ferrocyanwasserstoff ; *Arch. der Pharm.*, 228, 347, 1890.
- BECKURTS. — Die Wertbestimmung der Semina Strychni und deren Präparate ; *Arch. der Pharm* , 228, 330, 1890.
- A. BLANCHET. — Séparation quantitative de la strychnine et de la brucine ; Thèse Doct. Univ. (Pharm), Paris, 1903.
- D. BRANDIS. — Ueber die Eisencyanure des Strychnins und Brucins ; *Ann. der Chem. und Pharm.*, 66, 257, 1848.
- BRIT. PHARMAC. — Extractum nucis vomicæ liquidum ; 118, 1898.
- I. COLE. — Potassium ferrocyanid in the microscopic qualitative chemical analysis of the common alkaloïds ; *The Philippine Journ. of Science*, 23, 1, 97, juillet 1923.
- W. M. CUMMING. — The hydroferrocyanides and hydroferri-cyanides of the organic-bases ; *Journ. of Chem. Soc.*, 121, II, 1287, 1922.

- DOLLFUS. — Untersuchungen ueber die Verbindungen einiger organischen Basen mit Schwefelcyan, Ferrocyan und Ferricyanwasserstoffsäure; *Liebig's Ann.*, **65**, 212, 1848.
- D. B. DOTT. — Estimation of strychnine in presence of brucine; *Brit. Pharm. conf.*, 331, 1914.
- DR. DRAGENDORFF. — *Analyses chimiques de quelques drogues actives*. Traduct. franç. J. MOREL, 81, 1876.
- J. C. EISENBERG. — Die Ferrocyanwasserstoffsäure in ihren Verbindungen mit Aminen; *Liebig's Ann.*, **205**, 265, 1880.
- EHRENBERG. — *Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturforscher und Aerzte*, II, 102, 1892.
- FARR et WRIGHT. — Estimation of strychnine; *Journ. of Chem. Soc.*, **78**, 11, 778, 1900, d'après *Pharm. Journ.*, **41**, 82, 1900.
- FARR et WRIGHT. — The nitric Acid process for the determination of strychnine; *Pharm. Journ.*, **4**, **23**, 83, 1906, et *Journ. de Pharm. et Chim.*, 6^e série, **24**, 468, 1906.
- E. FISCHER. — Ueber einigen Verbindungen der Aminbasen mit Ferrocyanwasserstoffsäure; *Liebig's Ann.*, **190**, 184, 1878.
- FISCHER et K. RASKE. — Verbindung von Acetobromoglucose und Pyridin; *Ber.*, **43**, 1752, 1910.
- J. E. GEROCK. — Trennung des Strychnins von Brucins; *Arch. der Pharm.*, **227**, 158, 1889.
- H. M. GORDIN. — Die quantitative Bestimmung des Strychnins in Gemischen mit Brucin; *Arch. der Pharm.*, **240**, 641, 1902.
- M. GRESHOFF. — Ueber Alkaloïdverbindungen mit Ferrocyanwasserstoff; *Chem. Zentr.*, **14**, 385, 1903.
- HENRY. — Du Mémoire lu à la section de Pharmacie de la Société royale de Médecine, sur un procédé pour obtenir la strychnine; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 2^e série, **8**, 401, 1822.

HENRY. — The Plant Alkaloids, 1925.

O. HESSE. — Beitrag zur Kenntniss der Alkaloïde der echten Brechtwürzel *Uragoga Ipecacuanha*; *Liebig's Ann.*, **405**, 1, 1914.

HIORDHAL. — Ferrocyanwasserstoffsäures methylamin und Piperidin; *Jahresb. der Chem.*, **41**, 1, 512, 1886.

HOLTZ et BECKURTS. — Zur Kenntniss der Ferro und Ferri-cyanate des Strychnins und Brucins; *Pharm. Zentr.*, **27**, 107, 1887.

HOLTZ et BECKURTS. — Zur quantitativ Bestimmung des Strychnins und Brucins; *Pharm. Zentr.*, **28**, 119, 1887.

M. HOWARD. — Beiträge zur Trennung des Strychnins von Brucins; *Pharm. Zeit.*, **780**, 1905; *The Analyst*, **30**, 261-264, 1905; *Journ. de Pharm. et Chim.*, 6^e série, **23**, 109, 1906.

JOBST et HESSE. — Ueber die Bohne von Calabar; *Liebig's Ann.*, **129**, 115-121, 1864.

O. KELLER. — Untersuchungen über die Alkaloïde der Brechtwürzel *Uragoga Ipecacuanha*; *Arch. der Pharm.*, **249**, 519, 1911.

KELLER. — Ueber Wertbestimmung der Semina Strychni und deren Präparate; *Zeitschrift des Allg. Oesterreich. Apothec. Ver.*, **31**, 586, 1893.

J LEBEVRE. — Etude critique et historique des principaux réactifs généraux, et de quelques réactions particulieres d'alcaloïdes; Thèse Doct. Univ. (Pharm.), Paris, 1912.

J. LEFORT. — Recherches sur la préparation, les propriétés et la constitution des alcaloïdes des Ipécas; *Journ. de Pharm. et Chim.*, 4^e série, **9**, 241, 1869.

LÉGER. — Sur l'hordénine, alcaloïde nouveau, retiré des germes dits: touraillons d'orge; *Journ. de Pharm. et Chim.*, 6^e série, **23**, 177, 1906.

Dr G. LUFT. — Verwendung des Kalium Ferrocyanides in Gewichtanalyse; *Chem. Zeit.*, **49**, 513, 1925.

- A. LYONS. — Note a new method of separating brucine from strychnine in Assays ; *Pharm. Review.*, **20**, 253, 1902.
- MEYER. — *Analyse et détermination des composés organiques*, **2**, 1001-1002, 1924.
- J. MÖHLER. — Ueber Pyridinbasen aus Steinkohlentheer ; *Ber.*, **21**, 1011, 1888.
- MOTYLEWSKI. — Dihydro-oxy-chinoxalin und seine Derivate. *Ber.*, **41**, 801, 1908.
- PAUL et COWNLEY. — Les recherches de ces auteurs ont été longuement résumées sous le titre « La Chimie et l'Ipecacuanha » dans : *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5^e série, **28**, 452, 1893 ; 5^e série, **30**, 514, 1894 ; 6^e série, **4**, 513, 1895 ; 6^e série, **3**, 251, 1896.
- PLÜGGE. — Verhalten der Salze der Opium alkaloïde gegenüber Ferro und Ferrocyankalium : *Arch. der Pharm.*, **27**, 107, 1887.
- MAX POLONOWSKI et PETIT. — Considérations générales sur la constitution de la génésérine ; *Bull. Soc. Chim.*, **IX**, 1008, 1893.
- MAX POLONOWSKI et NITZBERG. — Etude sur les alcaloïdes de la fève de Calabar ; *Bull. Soc. Chim.*, **XVII**, 235, 1915.
- MAX POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Chim.*, **XIX**, 27-37 et 46-54, 1916 ; **XXI**, 191-200, 1917 ; **XXII**, 356, 1918.
- MAX POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Pharm.*, **XXIII**, 321-329, 1916.
- MAX et MICHEL POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Chim.*, **XXIII**, 335-336, 1918.
- MAX et MICHEL POLONOWSKI. — *Bull. Soc. Pharm.*, **XXXI**, 202-211 et 265-271, 1924.
- E. SCHMIDT. — Ueber die Alkaloïde der Belladonnawürzel ; *Liebig's Ann.*, **208**, 214, 1881.
- SCHMIDT und GRAFE. — *Alkaloïde*, 1920.
- C. SIMMONDS. — Strychnine determination of the presence of quinine ; *Brit. Pharm. conf.*, **22**, 1914, d'après *Analyst*, **39**, 81, 1914.

- STRUVE.— *Journ. of the Chem. Soc.*, 27, 294, 1874.
- TREADWELL et M. BOLL.— *Analyse quantitative*, 582.
- VÉE.— Recherches chimiques et physiologiques sur la fève de Calabar ; Thèse Fac. de Médecine, Paris, 1865.
- WASICKY.— Strychnine and Brucine microchemical detection; *Brit. Pharm. conf.*, 22, 1914 ; *Chem. Zentr.*, 1, 1464, 1914.
- WITTSTEIN. — Chemische Untersuchung des Urari; *Vierteljahresschrift für prakt. Pharm.*, B. 8, 409, 1859.
- C. WURSTER et L. ROSER. — Ueber die ferrocyanwasserstoffsauren Salze einiger tertiären Basen und deren substitutionen Producte ; *Ber.*, 12, 1822, 1879.
- WÜRTZ. — Dictionnaire de Chimie ; 2^e partie, 1689, 1876.
- WYNDHAM, DUNSTAN and W. SCHORT. — The analysis of some authentic specimens of nux vomica ; *The Pharm. Journ. and trans.* [3], 13, 1053, 1883.
-

TABLE DES MATIÈRES.

INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE PREMIER. — Dosage gravimétrique de la strychnine sous forme de ferrocyanhydrate.....	
Analyse du ferrocyanhydrate de strychnine.....	9
Dosage gravimétrique de la brucine sous forme de ferrocyanhydrate.....	15
Limite de sensibilité de la réaction.....	17
CHAPITRE II. — Historique de la séparation de la strychnine et de la brucine.....	
Séparation quantitative de la strychnine en présence de la brucine à l'aide de l'acide ferrocyanhydrique.....	24
Méthode par dissolution du ferrocyanhydrate.....	27
Méthode par régénération des bases.....	33
CHAPITRE III. -- Ferrocyanhydrate d'hordénine.....	
— d'émétine.....	45
— de céphéline.....	48
— d'ésérine.....	50
— de génésérine.....	52
— de tropine.....	54
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE.....	63

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE-SAUNIER
